

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Empfehlungen zum Vorgehen bei postmenopausaler vaginaler
Atrophie, 1. Oktober 2010**

Sturdee DW, Panay N

im Namen des Redaktionsausschusses der Internationalen

Menopause Gesellschaft

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (1)

(Ausgabe für Österreich), 26-38

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Empfehlungen zum Vorgehen bei postmenopausaler vaginaler Atrophie, 1. Oktober 2010*

D. W. Sturdee¹, N. Panay², im Namen des Redaktionsausschusses der Internationalen Menopause Gesellschaft („International Menopause Society“)

Zusammenfassung

Anders als Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, die mit der Zeit von selbst verschwinden, nehmen Atrophiebedingte Symptome der Vagina und der unteren Harnwege (Blase, Urethra) oft progressiv zu und benötigen häufig eine Behandlung. Bei Frauen nimmt die Prävalenz der Vaginaltrockenheit mit dem Durchlaufen der postmenopausalen Jahre zu und verursacht Jucken, Brennen und Dyspareunie. Die sexuelle Aktivität ist oft beeinträchtigt. Doch holt sich, trotz der verschiedenen therapeutisch wirksamen Möglichkeiten, nur eine Minderheit medizinische Hilfe (ungefähr 25 % in der westlichen Welt, in anderen Regionen wahrscheinlich eine beträchtlich geringere Anzahl). Ein Teil dieser Zurückhaltung ist die Folge einer negativen Publizität gegen die Hormonersatztherapie (HET) über die vergangenen Jahre, die auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfälle hinwies. Doch besteht unabhängig davon, ob diese Befürchtungen gerechtfertigt sind oder nicht, keine Verbindung zwischen einer lokalen Behandlung der vaginalen Atrophie und diesen eventuellen Risiken einer systemischen HET. Andere Gründe für das fortgesetzte stille Leiden vieler Frauen können kulturell bedingt sein und sind die Folge verständlicher Hemmungen, solche persönlichen Angelegenheiten zu diskutieren, insbesondere mit einem Arzt, weniger mit einer Ärztin. Doch muss der medizinische Berufsstand einen großen Teil der Schuld auf sich nehmen, da er darin versagt hat, sich systematisch bei allen postmenopausalen Frauen nach der Möglichkeit von Symptomen einer vaginalen Atrophie zu erkundigen.

Bei vaginaler Trockenheit kann der Patientin erfolgreich mit einfachen Gleitmitteln geholfen werden, doch ist die beste und logischste Behandlung einer urogenitalen Atrophie die Gabe von lokalen Östrogenen. Diese sind sicher wirksam und haben nur wenige Kontraindikationen. Diese Leitlinien und Empfehlungen sind in Hinsicht auf den Welt-Menopause-Tag 2010 verfasst worden. Es ist zu hoffen, dass sie dazu beitragen wer-

den, eine der Hauptursachen von Schmerzen, Leiden und verminderter Lebensqualität hervorzuheben und weltweit Frauen und deren ärztliche Berater zu ermutigen, Hilfe zu suchen bzw. anzubieten.

Einleitung

Bei der Frau verursachen die Menopause und die begleitende ovarielle Funktionsabnahme zahlreiche Veränderungen, die praktisch jedes Organ des Körpers betreffen. Während Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche in der westlichen Welt allgemein als die häufigsten Symptome angesehen werden, können andernorts andere Beschwerden mehr im Vordergrund stehen. Der Urogenitaltrakt reagiert auf den Östrogenabfall besonders empfindlich. Ungefähr die Hälfte aller postmenopausalen Frauen wird Symptome erleiden, die mit der urogenitalen Atrophie in Beziehung stehen und die das Sexuelleben und die Lebensqualität beeinträchtigen.

Die vaginale Atrophie wird klinisch 4–5 Jahre nach der Menopause manifest. Objektive Veränderungen und subjektive Beschwerden sind bei 25–50 % aller postmenopausalen Frauen vorhanden.

Östrogenabhängige vaginale Physiologie

Die Serum-Östradiolspiegel liegen bei der prämenopausalen Frau zwischen 147 und 1468 pmol/l (40–400 pg/ml) und fallen nach der Menopause auf < 73 pmol/l (20 pg/ml) ab [1]. Diese Veränderung der zirkulierenden Östrogene spiegelt sich in der vaginalen Physiologie und Symptomatik. Die Vagina ist ein einfach zugänglicher und empfindlicher biologischer Indikator für die abnehmenden und tiefen zirkulierenden Östrogenspiegel bei der postmenopausalen Frau. Der Verlust der ovariellen Östrogenproduktion ist mit einer Vaginalatrophie assoziiert, die progressiv verläuft. Dennoch ist die Antwort der Vagina auf eine Östrogenbehandlung rasch und anhaltend.

Sexuell aktive postmenopausale Frauen haben nach den vorhandenen Berichten weniger Symptome und eine geringere klinische Evidenz einer Vaginalatrophie. Sie besitzen auch geringgradig höhere Serum-Androgenwerte [2].

Der Verlust der vaginalen Schleimhautfalten (Rugae) und das Dünnwerden des Epithels werden 2–3 Jahre nach der Menopause sichtbar. Der Beginn dieser körperlichen Befunde ist variabel. Der Verlust der Fältelung ist durch ein Auseinanderbrechen der kollagenen Stützfasern des Vaginalepithels bedingt. Bei älter werdenden Frauen ohne Hormontherapie ist der Turnover des Kollagens beschleunigt. Diese Veränderungen könnten beim Vaginalprolaps von Bedeutung sein [3–5].

*) Übersetzer Nachdruck durch Prof. M. Birkhäuser, Prof. emer. für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern, Gartenstrasse 67, CH-4062 Basel, mit freundlicher Genehmigung der „International Menopause Society“ © 2010.

Redaktionsausschuss der „Internationalen Menopause Gesellschaft“ („International Menopause Society Writing Group“): D. F. Archer, R. Baber, C. Castelo Branco, T. J. de Villiers, A. Gompel, F. Guidozzi, K.-E. Huang, M. Kandil, S. Khandelwal, R. Lobo, R. M. Mostafa, R. E. Nappi, S. Palacios, N. Panay, A. Pines, J. A. Simon, S. O. Skouby, C. A. Stuenkel, D. W. Sturdee, L. Ulrich, P. Villaseca.

Aus dem ¹Department of Obstetrics & Gynaecology, Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Solihull und dem ²Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, London, UK

Korrespondenzadresse: D. W. Sturdee, Department of Obstetrics & Gynaecology, Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Solihull, UK

Scheidentrockenheit tritt in der frühen Postmenopause auf und ist am sichtbarsten bei sexuell aktiven Frauen, bei denen sie beim Geschlechtsverkehr mit Schmerzen oder Dyspareunie verbunden ist [1, 6]. Postmenopausale Frauen haben ein totales geschätztes Volumen an Vaginalsekret von 0,0825/Sammlung von 15 Min., verglichen mit 0,214 g bei fertilen Frauen. Bei postmenopausalen Frauen scheint die Mehrheit der vaginalen Flüssigkeit vom Scheidenepithel sezerniert zu werden [7].

Bei prämenopausalen Frauen liegt der vaginale pH bei $< 4,5$, was die Produktion von Milchsäure durch die Laktobazillen widerspiegelt. Bei postmenopausalen Frauen steigt der Scheiden-pH als Folge einer verminderten Kolonisierung der Scheide durch Laktobazillen auf > 6 an, was wiederum sekundär zu einer Abnahme der superfiziellen Zellen führt. Dies führt zu einer Verminderung des Glykogens und einem dünneren Vaginal-epithel [1, 8]. Deswegen besteht für die postmenopausale Scheide ein erhöhtes Infektions- und Entzündungsrisiko, obwohl die Evidenz für eine erhöhte Inzidenz von Vaginalinfektionen beschränkt ist [8–10].

Die weibliche Urethra und die Harnblase sind embryologisch mit der sich entwickelnden Vaginalanlage verwandt. Die Urethra besitzt eine hohe Dichte von Östrogenrezeptoren, da sie sich von derselben embryologischen Herkunft ableitet wie die distale Vagina [1]. Nach der Menopause kommt es zu einer Atrophie der Urethra mit einer relativen Zunahme von urethralen epithelialen Übergangszellen und einer entsprechenden Abnahme von intermediären und superfiziellen squamösen Zellen [11]. Die glatte Muskulatur im unteren Urogenitaltrakt wird als Folge des Alterns graduell zunehmend atroph, mit einem brüskten Abfall in der menopausalen Übergangszeit. Diese brüske Veränderung mit dem Eintritt der Menopause wirkt sich schädlich auf die oberflächlichen Muskellagen des Trigonums, die proximale und distale Urethra, die Vagina und die Lamina propria des Trigonums sowie der proximalen Urethra aus [12].

- Die Abnahme der zirkulierenden Östrogene im Zusammenhang mit dem menopausalen Übergang ist eng verbunden mit dem Rückgang der vaginalen Laktobazillen, einem erhöhten pH, einer veränderten epithelialen Morphologie, verminderter vaskulärer Durchblutung und verminderter Flüssigkeitssekretion in der Vagina.

■ Sexuelle Funktion, Gesundheit/Trophik des urinären Trakts und Lebensqualität

Vaginaler Gesundheitszustand und Trophik spielen für die sexuelle Gesundheit eine entscheidende Rolle. Östrogene modulieren den hämodynamischen Prozess, der im Zyklus der sexuellen Reaktion beteiligt ist. Bei vorhandener Vaginalatrophie beklagen sich menopausale Frauen oft über eine trockene Scheide und können, wenn sie sexuell aktiv sind, von schmerzhaften Sexualstörungen wie z. B. Dyspareunie betroffen sein. Während einer koitalen oder nicht-koitalen sexuellen Aktivität können Frauen Veränderungen bei der genitalen Empfindung, der Vasokongestion und der Lubrifikation beobachten, die mit grosser Wahrscheinlichkeit andere sexuelle Symptome verursachen, wie Abnahme des sexuellen Verlangens, ungenügende Erregbarkeit und Orgasmusfähigkeit sowie beeinträchtigte sexuelle

Zufriedenheit. Dazu korrelieren die Gesundheit und Trophik der unteren Harnwege stark mit den Beschwerden des Vaginaltrakts, vor allem bei Östrogenmangel. Urinäre Symptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik, Nykturie, Dysurie, Inkontinenz und postkoitale Infekte werden in Gegenwart einer auch nur mäßigen vaginalen Atrophie häufiger angegeben [13].

Frauen mit sexuellen und urinären Symptomen als Folge einer Vaginalatrophie sollten diagnostiziert und ohne Verzögerung behandelt werden, um eine Kaskade von Ereignissen zu verhindern, die sich nicht spontan zurückbilden. Es muss aber betont werden, dass das Auftreten von sexuellen Symptomen bei jeder Frau in seiner Art einmalig ist und dass dies nicht nur vom Alter und der Menopause abhängt, sondern es auch von einem komplexen Zusammenspiel persönlicher Faktoren beeinflusst wird, welche die Lebensqualität und die Beziehung des Paares betreffen [14].

Es sind nicht nur die hormonellen Faktoren, sondern auch der Verlust der reproduktiven Funktion, die zu einer Neudefinition der weiblichen Rolle führen [15]. Dies führt zu unterschiedlichen Wahrnehmungen des Körperbildes und des Selbstwertgefühls. Ausserdem kann das Erleben von klimakterischen Symptomen und Beschwerden das Gefühl für das körperliche und psychische Wohlbefinden negativ beeinflussen, zusammen mit davon abhängigen Veränderungen in der Beziehung, der Familie und im sozialen Leben. Die körperliche, psychische und sexuelle Gesundheit des Partners und das Vorhandensein einer befriedigenden Beziehung kann das Ausmass des mit einer sexuellen Symptomatik verknüpften Leidensdrucks und die Motivation mitbestimmen, einen Arzt für die durch eine Vaginalatrophie bedingten Beschwerden aufzusuchen.

- Die Vaginalatrophie ist einer der wichtigsten bestimmenden Faktoren für die sexuelle Funktion und die urogenitale Gesundheit. Sie hat großen Einfluss auf die Lebensqualität.

■ Globale Unterschiede in der Einstellung gegenüber der vaginalen Atrophie

Da die meisten der hier dargelegten Daten aus der westlichen Welt stammen (vor allem Nordamerika, Australien und Großbritannien), werden in diesem Kapitel auch Daten aus anderen Regionen vorgestellt, um eine globalere Perspektive zu gewährleisten.

Europa

Die vaginale Gesundheit und Trophik postmenopausaler Europäerinnen wurde als Teil einer grossen europäischen Studie bei postmenopausalen Frauen zur Erforschung der Meinungen, Einstellungen und Wahrnehmungen zur Menopause im Allgemeinen und zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden untersucht [16]. Die eingeschlossenen Frauen waren zwischen 45 und 59 Jahre alt ($n = 4201$). Die Prävalenz von vaginalen Schmerzen/vaginaler Trockenheit über die vergangenen 5 Jahre betrug 29 % und schwankte zwischen 19 % in Deutschland und 40 % in Spanien. Eine englische Arbeit bei Frauen zwischen 55 und 85 Jahren ($n = 2045$) fand als Antwort auf eine Fragen nach vaginaler Trockenheit, dass sich 42 % um keine Behandlung bemühten, da dies nicht wichtig war, 36 %

kaufen auf dem Markt erhältliche rezeptfreie Präparate, 13 % waren der Meinung, „damit habe man zu leben“ und 10 % waren zu verlegen, um das Problem mit ihren Ärzten zu besprechen [17].

In einer anderen europäischen Studie [18] beeinflussten psychisches und sexuelles Wohlbefinden Selbstwert und Lebensgenuss ebenso, wie dies vaginale Beschwerden taten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen vermuten, dass Europäerinnen mittleren Alters die Menopause als Prozess erfahren, der Veränderungen von Stimmungslage und Sexualität mit sich bringt, welche ihr Sexualeben beeinträchtigen könnten.

- Europäische Frauen verdienen eine bessere Information, Aufklärung und Instruktion über die Auswirkungen einer vaginalen Atrophie auf ihre Lebensqualität.

Asien

Es ist allgemein bekannt, dass asiatische Frauen zurückhalten sind, ihre Meinungen und Bedürfnisse auszudrücken, als Frauen in westlichen Kulturen. Dies gilt insbesondere in Bezug auf Probleme der Genitalorgane und der Sexualität. Die vaginale Atrophie ist eine der unvermeidbaren Veränderungen bei postmenopausalen Frauen. Als Konsequenz verursacht sie häufig Kolpitis und sexuelle Dysfunktion. Eine multinationale Studie [19] stellte kürzlich fest, dass sich die meisten asiatischen postmenopausalen Frauen bei ihrem Arzt nicht über vaginale Probleme beklagen, obwohl sie unter sexueller Dysfunktion leiden. Andererseits gaben 17 %, respektive 13 % an, unter verminderter Libido und vaginalen Schmerzen zu leiden, wenn sie nach den Gründen für den Wunsch nach einer Behandlung gefragt wurden. Diese Zahlen sind höher als diejenigen der oben erwähnten europäischen Untersuchung [16], die Zahlen von 7 % resp. 8 % anführte. In dieser multinationalen asiatischen Arbeit hatten 71 % der Frauen eine verminderte sexuelle Funktion und/oder Libido und 75 % der Frauen litten unter Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs; 68 % respektive 64 % waren mit ihrer aktuellen sexuellen Beziehung und sexuellen Funktion zufrieden. 63 % gaben an, dass sie keine Behandlung wünschten, da sie dachten, vaginale Probleme seien nach der Menopause etwas Natürliches. Die Mehrzahl der Frauen glaubte, dass eine Verbesserung ihrer vaginalen Gesundheit ihre Lebensqualität verbessern könnte und hätte dieses Problem gerne besprochen, wenn ihr Arzt das Gespräch begonnen hätte.

- Anbieter im Gesundheitswesen Asiens sollten die Perspektiven und Bedürfnisse der Frauen in Bezug auf ihren vaginalen Gesundheitszustand wahrnehmen und richtig einschätzen.

Indien

In Indien sind psychologische Vorbehalte und eine negative Einstellung gegenüber vaginaler Atrophie stark verbreitet. Mit einer vaginalen Atrophie verbundene Beschwerden, insbesondere eine sexuelle Dysfunktion, werden vor allem von Frauen mit geringer Bildung und ohne Kenntnisse der menopausalen Symptome zu wenig angegeben. Dies ist mit starken persönlichen Vorstellungen und Überzeugungen zu ihren Problemen kombiniert. Sogar die gut geschulten städtischen Frauen sind kulturell gehemmt. Sie geben diese Themenkomplexe nicht zu und unterlassen es, bezüglich ihrer sexuellen Probleme um Hilfe

anzusuchen. Doch sind diese Frauen erleichtert, wenn ihr Arzt die Diskussion aufnimmt und Hilfe anbietet, obwohl sie zögern, ihre sexuellen Probleme zu erörtern.

Da die vaginale Atrophie keine unvermeidbare Konsequenz der Menopause ist, können eine frühe Diagnose und Behandlung einer atrophischen Kolpitis vorbeugen. In Indien wird den Frauen, zusammen mit alternativen Strategien, eine Östrogensubstitutionstherapie als angemessen angeboten. Die Frauen werden dazu ermutigt, im Interesse einer besseren vaginalen Trophik und Gesundheit ihre persönliche Hygiene zu verbessern und dahingehend beraten, als wichtige nicht-pharmakologische Option zur Prävention einer Atrophie und Schrumpfung der Scheide sexuell aktiv zu bleiben. Zudem hilft dieser Rat sowohl in ländlichen als auch in städtischen Gruppen, das psychische und physische Wohlbefinden zu verbessern, was schließlich zu einer positiven Einstellung führt.

- Indische Frauen benötigen ein höheres Bewusstsein der Bedeutung der unausweichlichen Folgen einer Vaginalatrophie und über den Nutzen einer frühen Behandlung.

Lateinamerika

In Lateinamerika findet sich eine negative kulturelle Haltung gegenüber der Menopause, da diese mit Älterwerden und dem Verlust der Weiblichkeit verbunden ist. Frauen geben häufig ihrer Besorgnis Ausdruck, wie die Menopause ihr Sexualeben verändern könnte. Auch wenn sie deswegen Hilfe einholen, zeigen sie eine geringe Konsequenz in der Anwendung einer Behandlung mit Gleitmitteln oder Östrogenen.

Die „Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America“ (REDLINC) untersuchte den Index der weiblichen sexuellen Funktion („Female Sexual Function Index“, FSFI) bei 7243 Frauen im Alter von 40–59 Jahren in 11 lateinamerikanischen Ländern und beschrieb eine hohe Prävalenz der sexuellen Dysfunktion (56,8 %). Der FSFI evaluiert verschiedene Domänen der sexuellen Funktion: Libido, Erregbarkeit, Orgasmus, Schmerz, Lubrifikation und Zufriedenheit. Der wichtigste Risikofaktor für eine sexuelle Dysfunktion war in der untersuchten Population die vaginale Trockenheit (Odds Ratio 3,86; 95 %-Vertrauensintervall 3,37–4,43) [20]. Eine Studie bei nativen bolivianischen Movima-Frauen zeigte, dass mit Genitalatrophie zusammenhängende Symptome zu den wichtigsten menopausalen Beschwerden zählten: Dyspareunie (40 %), genitaler Juckreiz (40,8 %) und Libidoverlust (51 %). Wallungen fanden sich bei 45 % der untersuchten Frauen [21].

- Bei lateinamerikanischen Frauen ist die vaginale Atrophie eine wichtige Ursache des menopausalen Symptomkomplexes. Sie beeinträchtigt die sexuelle Funktion und die Lebensqualität.

Afrika südlich der Sahara

In Afrika sollte jede Diskussion der postmenopausalen Gesundheit in Zusammenhang mit der Bevölkerungsstatistik der Republik von Südafrika von 2010 gesehen werden [22], wahrscheinlich des am höchsten entwickelten Landes der Region. Die gesamte Bevölkerung von 50 Millionen umfasst nur 2 Millionen Frauen > 60 Jahre. Obwohl das Menopausenalter von südafrikanischen Frauen mit ungefähr 50 Jahren demjenigen von Europäerinnen vergleichbar ist [23], beträgt die Lebens-

erwartung bei der Geburt nur 55 Jahre. Die totale Prävalenz von HIV/AIDS beträgt 10,5 %. Unter dem Aspekt der Prioritäten im Gesundheitswesen kann dies eine Erklärung für das Fehlen von Artikeln mit „Peer-Review“ bei schwarzafrikanischen Frauen zum Thema Menopause im Allgemeinen und zur vaginalen Gesundheit im Speziellen sein.

Obwohl die Mythen und Traditionen in Bezug auf die Menopause bei afrikanischen Frauen weitgehend unbekannt sind und es zu erwarten ist, dass sie sich entsprechend der ethnischen Grenzlinien unterscheiden, besteht kein Anlass zur Annahme, dass die menopausalen Symptome inklusive der vaginalen Atrophie signifikant verschieden sein sollten. In anderen Gegenden Afrikas kann das Menopausenalter als Folge multipler Geburten in einer kurzen Zeitperiode tiefer sein [24]. Die Wahrnehmung der Menopause kann von einem willkommenen Ende der Fertilität mit dem Erlangen eines höheren sozialen Status bis zur Verzweiflung bei kinderlosen infertilen Frauen reichen. Es konnte keine spezifische Referenz zur Einstellung afrikanischer Frauen zur oralen Hormonersatztherapie oder zur vaginalen Applikation von Östrogenen zur Behandlung der postmenopausalen vaginalen Atrophie gefunden werden. Neuere Erkenntnisse zum Einsatz von vaginalen Mikrobioziden bei jüngeren afrikanischen Frauen zur Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten zeigen keine signifikante kulturell bedingte Opposition gegenüber dem Gebrauch von vaginal verabreichten Gelen auf.

- Praktiker sollten die Bedürfnisse von südlich der Sahara lebenden menopausalen Frauen nicht vernachlässigen, insbesondere nicht die vaginale Atrophie.
- Forschung auf diesem Gebiet sollte eine Priorität sein, doch muss sie die multiethnische Zusammensetzung dieser grossen Region berücksichtigen.
- Angesichts der verminderten Lebenserwartung werden weniger Frauen eine vaginale Atrophie erleben.

Mittlerer Osten

Im Mittleren Osten werden zahlreiche Frauen, vor allem solche aus niedrigeren sozioökonomischen Klassen, durch kulturelle und religiöse Tabus zum Sexualleben und zu damit verknüpften Themen daran gehemmt, vaginale Trockenheit und Fragen der Sexualität mit den verschiedenen Dienstleistern im Gesundheitssystem zu diskutieren. Es ist äusserst unüblich, dass sich eine postmenopausale Frau in einer ambulanten Sprechstunde über Dyspareunie oder vaginale Trockenheit beklagt.

Das Problem wird meist erst diagnostiziert, wenn eine postmenopausale Frau eine Frauenklinik wegen anderer Beschwerden aufsucht, z. B. wegen einer urinären Stressinkontinenz oder einer postmenopausalen Blutung. Gegen Ende der Untersuchung ist es meist möglich, mit diesen Frauen das Thema der postmenopausalen genitalen Atrophie anzuschneiden. Die Mehrzahl antwortet zufriedenstellend auf Fragen zu ihrer sexuellen und vaginalen Gesundheit.

Vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation vorliegt, wird ihnen üblicherweise eine kurz dauernde lokale Hormontherapie angeboten, zusammen mit einer regelmässigen Nachbetreuung. Doch sind nur Frauen aus mittleren und höheren sozioökonomischen Schichten in der Lage, diese relativ teure Behandlung mittel- und langfristig weiterzuführen.

Evaluation vor Behandlungsbeginn

Symptome

Obwohl eine klare Methodik zur Abgrenzung zwischen Symptomen des Östrogenmangels und der urogenitalen Atrophie einerseits und den Symptomen des Alterns andererseits heute nicht existiert, gibt Tabelle 1 einen Versuch einer kompletten, „alles umfassenden“ Liste der vulvären, vaginalen und urogenitalen Symptome wieder. Die häufigsten Symptome der vaginalen Atrophie beinhalten Trockenheit (geschätzt auf 75 %), Dyspareunie (geschätzt auf 38 %) und vaginalen Juckreiz, Ausfluss und Schmerz (geschätzt auf 15 %). Obwohl sich die relative Frequenz der beiden häufigsten Symptome (Dyspareunie und Trockenheit) in Bezug auf die Häufigkeit eines penetrativen vaginalen Geschlechtsverkehrs bei der jeweils unter-

Tabelle 1: In Beziehung zum Östrogenmangel stehende urogenitale Symptome, physiologische und anatomische Veränderungen

Vulva

- Verlust des labialen Fettpolsters
- Schrumpfung und Verlust der Definition der Labia majora und Labia minora
- Verkürzung des Präputiums und übermäßige Exposition der Klitoris
- Vermehrte Empfindlichkeit auf chemische und physikalische Reizungen, mechanische Verletzungen und Infektionen
- Verlust der Pubesbehaarung

Vagina

- Trockenheit und ungenügende Feuchtigkeit
- Verminderte Durchblutung
- Dyspareunie
- Juckreiz
- Brennen
- Schmerzhaftigkeit, Reizbarkeit
- Elastizitätsverlust
- Verdünnung der Vaginalgewebe und Veränderung der Verhornung
- Schleimhautdefekte mit Petechien, Mikrofissuren, Ulzerationen und Entzündung
- Verkürzung, Fibrose, Obliteration des Vaginalgewölbes und/oder Verengung des Introitus vaginae
- Glättung der Fornix, Abflachung der Rugae vaginae
- Vermehrte Empfindlichkeit auf mechanische Verletzungen
- Ungünstiger Einfluss auf das Heilen von mechanischen und postoperativen Wunden
- Abnormer vaginaler Maturationsindex: verminderter Prozentsatz von superfiziellen Zellen, erhöhter Prozentsatz an parabasalen Zellen
- Verminderter Glykogengehalt der vaginalen epithelialen Zellen
- Verdrängen der normalen Flora der Vagina durch pathogene Mikroorganismen
- Zunahme des vaginalen pH auf > 5,0
- Leukorrhö und/oder übelriechende Sekretion
- Infiltration der submukösen Schicht durch Lymphozyten und Plasmazellen

Harnblase und Urethra

- Vermehrte Harnretention in der Blase nach dem Wasserlösen
- Verminderte Kapazität der Harnblase
- Verminderung des maximalen Drucks der Detrusorkontraktion der Harnblase während des Wasserlassens
- Herabgesetzte Schwelle der Empfindung der Harnblase auf Dehnung (erstes Wahrnehmen von Harndrang)
- Verminderter urethraler Verschlussdruck
- Verminderte Durchblutung des periurethralen venösen Plexus
- Verminderter urethraler Urinfluss
- Abnormer urethraler Maturationsindex: verminderter Prozentsatz von superfiziellen Zellen, erhöhter Prozentsatz an parabasalen Zellen
- Symptome von Dysuria, Nykturie und Harndrang
- Urininkontinenz
- Rezidivierende Harnwegsinfekte
- Störung der Kollagen-Biosynthese innerhalb des periurethralen Bindegewebes

suchten Gruppe ändern kann, bleiben diese 2 Symptome in der Regel die am meisten auftretenden. Dyspareunie kann die sexuelle Lebensqualität einer postmenopausalen Frau ungünstig beeinflussen oder vorbestehende Sexualstörungen verstärken [25]. Es muss in diesem Zusammenhang vermerkt werden, dass die vaginale Trockenheit nicht notwendigerweise mit sexueller Aktivität verbunden ist. Sie ist ein Symptom für sich allein genommen (im Sinne eines Gefühls, dass sich „zwischen meinen Beinen Trockenheit oder sogar ein Sand- oder Schmirgeltuch befindet“). Trotz der ziemlich hohen Prävalenz und Vielfältigkeit der bei einer urogenitalen Atrophie auftretenden Symptome (Tab. 1) informieren nur ungefähr 25 % aller darunter leidenden Frauen ihre medizinischen Betreuer darüber und 70 % sagen, dass ihre ärztlichen und nicht-ärztlichen medizinischen Fachpersonen nur selten oder nie nach Problemen wie einer vaginalen Trockenheit fragen [26]. Es scheint, dass stattdessen Patientinnen und Ärzte gleichermaßen die Symptome einem natürlichen und unvermeidbaren Teil des Alterungsprozesses zuschreiben.

Differenzialdiagnose

Während viele vulväre Dystrophien, Infektionen und Malignome einige der bereits in Tabelle 1 angeführten Atrophie-bedingten Symptome teilen können, übersteigt eine Übersichtsarbeit über diese Diagnosen den Umfang dieses Dokuments. Auch andere nicht-menopausale Zustandsbilder, die mit einem Östrogenmangel einhergehen, können die gleichen Symptome verursachen. Eine kurze Liste solcher nicht-menopausaler, aber durch einen Östrogenmangel verursachter Zustandsbilder und von einigen, die gleiche Symptomatik verursachenden medizinischen Behandlungen umfasst: lang dauerndes ausschließliches Stillen, hormonell wirksame Therapien wie selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs), Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten/Antagonisten, Aromatasehemmer und Langzeittherapien mit hochdosierten/hochwirksamen Gestagenen. Frauen mit Diabetes mellitus können unter einer verminderten vaginalen Lubrifikation und damit verbunden unter einer vaginalen Trockenheit leiden, vermutlich als Folge einer diabetischen Neuropathie und mikrovaskulären Erkrankung.

Klinische Symptome

Mit dem Abfall der Östrogene werden die Mukosa der Zervix, das Vaginalepithel und die Vulva dünn und leicht verletzlich (Abb. 1). Die Falten (Rugae) der Vagina nehmen ab. Dies führt zu einer glatter wirkenden Vaginalwand und ist von einer verminderten Durchblutung begleitet. Zusammengenommen resultieren diese Veränderungen in einem blassen Erscheinungsbild, das kleine Petechien und/oder andere Zeichen einer Entzündung aufweisen kann.

Während der normale pH-Wert einer östrogenisierten Vagina üblicherweise im mäßig sauren Bereich liegt (Normalbereich des pH 3,5–5,0, was Laktobazillen begünstigt), steigt dieser normale pH mit abfallenden Östrogenkonzentrationen in den Bereich von pH 6,0–8,0 an, was pathogene Organismen inklusive Hefepilze und Bakterien begünstigt. Dieser mehr alkalische pH führt zu einer Verschiebung innerhalb der Vaginalflora hin zu mehr koliformen Bakterien und ist zusammen mit anderen atrophischen Veränderungen verantwortlich für eine erhöhte Anfälligkeit und Häufigkeit von Infektionen und Geruchsbildung [27], ebenso für traumatische Blutungen beim Geschlechts-

verkehr oder bei der Einführung eines Spekulum anlässlich der normalen gynäkologischen Routineuntersuchung. Spontan oder bei geringfügigen Traumen können sowohl mikro- als auch makroskopische Ulzerationen im Vaginalepithel auftreten. Bei sexuell nicht aktiven Patientinnen oder bei solchen, die nur selten Geschlechtsverkehr mit vaginaler Penetration ausüben, kann eine schwere Atrophie zu einer Verengung, Verkürzung oder sogar Obliteration der Vaginalhöhle führen [28]. Solche Extremfälle finden sich eher bei Frauen, die vaginal nie geboren haben, wo eine Stenose des Introitus und eine Dyspareunie bei der Penetration häufiger sind.

Obschon die klinischen Zeichen einer Atrophie der Vulva und Vagina eindeutiger bei einer gynäkologischen Untersuchung erkennbar sind, können Östrogenmangel-bedingte anatomische und physiologische Veränderungen innerhalb der Harnwege eine Dysfunktion beim Wasserlösen, inklusive Pollakisurie, Dysurie, Nykturie, Urge- und Stressinkontinenz sowie gemischte Formen urinärer Inkontinenz verursachen oder verschlimmern [29]. Östrogenmangel verursacht atrophe Veränderungen im Trigonum der Harnblase, einen verminderten Tonus der muskulären und bindegewebigen Strukturen des urogenitalen Diaphragmas, Störungen im Kollagenmetabolismus und eine verminderte Aktivität des alpha-adrenergen Systems, das sowohl den Blasenhalss als auch den urethralen Sphinkter innerviert [29]. Die urethrale Schleimhaut, die ebenfalls östrogensensitiv ist, wird mit ihrem submukösen vaskulären Plexus dünner. Werden alle diese Veränderungen zusammengenommen, so tragen sie dazu bei, den intraurethralen Druck zu senken – ein wichtiger Mechanismus zur Förderung der urinären Inkontinenz – und ermöglichen damit einen Urinverlust. Die gleichen pH-Verschiebungen und bakteriellen Veränderungen wie in der Vagina (siehe oben) können die Harnwege betreffen und erhöhen dadurch das Risiko für akute und rezidivierende Urethritis und Zystitis (Abb. 1).

Diagnose

Obwohl die meisten Praktiker eine vulvovaginale Atrophie nach ihrer klinischen Urteilskraft diagnostizieren, indem sie die Symptome der Patientin, die klinische Situation und die visuelle Inspektion kombinieren, bestehen Forscher und Regulatoren auf objektiveren und reproduzierbaren Messinstrumenten, inklusive den von der Patientin angegebenen Folgen wie den Schweregrad der am stärksten störenden Symptome [30, 31]. Historisch gesehen waren die ersten 2 objektiven Messinstrumente sowohl für die Diagnose als auch für die Einschätzung der Wirksamkeit der Behandlung der vaginale pH, der mit Lackmus-Papier oder einem ähnlichen technischen Verfahren gemessen wurde, und der vaginale Maturationsindex (VMI). Der VMI ist eine Berechnung des relativen Prozentsatzes der superfiziellen im Vergleich zu den intermediären und parabazalen Zellen.

Zurzeit enthalten die meisten systematischen Forschungsarbeiten und Produktentwicklungen als Teil der Evaluation einen Patientenbericht zum Studienergebnis. Die „US Food and Drug Administration“ verlangt diese Vorgehensweise. Symptomatische Patientinnen wählen aus, welches ihrer Symptome sie am meisten stört (vaginale Trockenheit, Dyspareunie, vaginaler Reizzustand, Dysurie, vaginale Empfindlichkeit, postkoitale Blutung) und stufen dessen Schweregrad auf einer 3- oder 4-

Punkte-Skala ein. Ein dokumentierter therapeutischer Nutzen besteht aus einer statistisch signifikanten Verbesserung in 3 ko-primären Endpunkten: dem vaginalen pH, dem VMI und dem unangenehmsten Symptom verglichen mit placebobehandelten Individuen [31].

- Die Symptome der vulvovaginalen Atrophie sind variabel und häufig.
- Andere Krankheiten und die Nebenwirkungen bestimmter medikamentöser Behandlungen können die Symptome einer vulvovaginalen Atrophie nachahmen.
- Die klinischen Zeichen einer vulvovaginalen Atrophie sind Abnahme der vaginalen Rugae und verminderte Durchblutung, die zu einem bleichen Erscheinungsbild führen, ein Wechsel des vaginalen pH vom mässig sauren (pH 3,5–5,0) in einen neutralen Bereich (pH 6,0–8,0) und eine Verschiebung im vaginalen Maturationsindex.
- Ärztliche und nicht-ärztliche medizinische Betreuer fragen postmenopausale Frauen nicht nach Beschwerden wie vaginale Trockenheit.

Wie soll die vaginale Atrophie mit postmenopausalen Frauen besprochen werden?

Während viele Frauen die Freiheiten der sexuellen Revolution in ihrer Jugend bereitwillig akzeptiert hatten, werden einige davon paradoxerweise mit dem Älterwerden verlegen und zögern lange, wenn sie ihre vaginalen Symptome besprechen sollten. Obwohl zwischen 10 und 40 % aller postmenopausalen Frauen über Symptome vaginaler Atrophie berichten, nimmt in der westlichen Welt nur eine von 4 Frauen dazu medizinische Hilfe in Anspruch [32]. Im Gegensatz zum Wissen über Wallungen mögen Frauen sich nicht voll des Zusammenhangs zwischen vaginalen Beschwerden und abnehmenden Östrogenspiegeln bewusst sein. Einige Frauen lasten fälschlicherweise vaginale Trockenheit in der menopausalen Übergangszeit seltenem Geschlechtsverkehr, einem Verlust des Interesses, Schwierigkeiten in der Partnerschaft oder irgendeiner anderen Unberechenbarkeit des Alterns an. Somit muss der Anstoß zum Ansprechen des Themas des vaginalen Gesundheitszustands vom Arzt ausgehen. Die meisten Frauen geben sich erleichtert und gehen dankbar darauf ein, wenn das Gespräch begonnen wird.

Eine mögliche Gesprächseröffnung könnte sein: „Einige Frauen bemerken, dass sie in dieser Phase ihres Lebens unter vaginaler Trockenheit leiden. Ich frage mich, ob Sie irgendwelche Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs haben?“. Dabei muss man empfänglich dafür sein, ob ein fähiger Sexualpartner vorhanden ist und ob die Patientin unter den Beschwerden leidet. Wird die Patientin durch vaginales Jucken, Brennen oder einen Ausfluss gestört? Es sollen Fragen zu vaginalen Infektionen, Verletzungen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen und zu bisherigen Versuchen, die Beschwerden zu lindern, mit eingeschlossen werden. Abhängig von der spezifisch in jeder Sprechstunde behandelten Population muss das Vorgehen angepasst werden, um der Kultur, den Namen und Bezeichnungen sowie dem Grad der Sittsamkeit Rechnung zu tragen. Wenn die Patientin während der Anamnese abwehrt, soll nach der klinischen Untersuchung nochmals gefragt werden, besonders wenn dabei Anzeichen einer vaginalen Atrophie beobachtet werden.

Es gilt, die Patientin dahingehend zu beruhigen, dass eine vaginale Atrophie reversibel ist. Das alte Sprichwort, nach der

Menopause werde man „gänzlich ausgetrocknet“, geht tatsächlich immer noch einigen Frauen durch den Kopf. Die Frauen müssen darüber beraten werden, dass vaginale Trockenheit/Atrophie nicht ähnlich wie Wallungen bloß vorübergehende Beschwerden sind, die in der Regel mit der Zeit abklingen. Eine Besserung benötigt eine spezifische Behandlung.

Trotz der kürzlichen Versicherung des Gegenteils fürchten sich noch viele Frauen vor einer systemischen Östrogenbehandlung. Es gilt, die Möglichkeit einer lokalen Behandlung der Symptome zu betonen [33]. Die Patientin muss über die Sicherheit vaginaler Präparate beruhigt werden, wenn systemische Östrogene wegen der Anamnese von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall oder thrombovenöse Ereignisse) kontraindiziert sind. Bei einer Frau mit Mammakarzinom muss von ihrem Onkologen bestätigt werden, dass die Empfehlungen zur vaginalen Therapie mit der Strategie ihrer Krebsbehandlung übereinstimmen.

Der Grad der Akzeptanz jeder einzelnen Patientin in Hinblick auf die verfügbaren Möglichkeiten an vaginalen Östrogenen muss ermittelt werden. Es gilt vorauszusehen, wie bald die ersten Anzeichen einer Besserung der Symptome auftreten werden. Die Patientin muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass wahrscheinlich eine Langzeitbehandlung notwendig sein wird. Die Anpassung der Östrogendosierung und/oder der Verabrei-

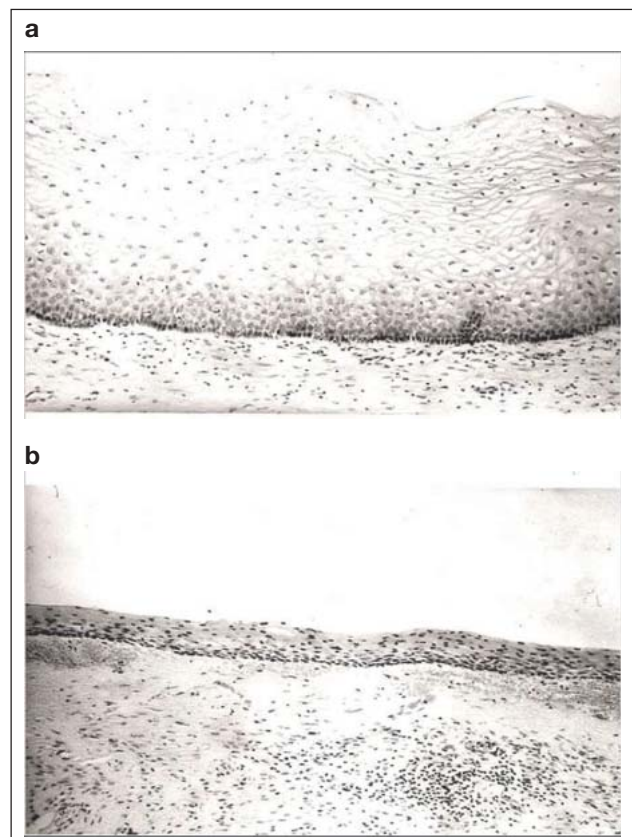


Abbildung 1: Histologische Präparate der Vagina, angefärbt mit Hämatoxylin und Eosin (Vergrößerung $\times 10$); Prämenopause (a): Das Epithel ist gut östrogenisiert, mehrschichtig, mit guter Blutversorgung, die oberflächlichen Zellen sind glykogenreich. Postmenopause (b): Es findet sich eine Östrogenmangel-Atrophie mit starker Verdünnung des Epithels, die Blutversorgung ist vermindert und es findet sich ein Glykogenverlust. Wiedergabe mit Erlaubnis der IMS, Sturdee DW & Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy, Climacteric 2010; 13: 509–22.

chungsfrequenz muss nach den ersten Therapiewochen besprochen werden. Es muss darauf hingewiesen werden, allfällige vaginale Blutungen und Mastodynien zu melden, da diese Nebenwirkungen einer systemischen Östrogentherapie nicht vorhergesehen werden können, vor allem nicht bei der niedriger dosierten, vaginalen Östrogengabe, die heute empfohlen wird.

Die Patientinnen müssen zum Abschluss des Gesprächs auch über eine vernünftige Hygiene bei der Anwendung von Östrogenprodukten (Hände waschen nach der Verabreichung, sicheres Aufbewahren und korrekte Entsorgung) und die seltene Möglichkeit einer sekundären Östrogenexposition des Partners durch orale oder genitale Aufnahme instruiert werden. Auch muss die Patientin wissen, dass vaginale Östrogene nicht als zusätzliches Gleitmittel beim Geschlechtsverkehr verwendet werden sollen; sie muss auf Alternativen hingewiesen werden.

Das Gespräch über die vaginale Trophik und die Gesundheit kann mehr positive Auswirkungen auf die Lebensqualität einer Patientin haben, als meist realisiert wird. Es muss einfach danach gefragt werden!

- Nehmen Sie die Diskussion über vaginale Trockenheit auf; die Patientin selbst mag Hemmungen haben und zögern.
- Denken Sie daran, dass sich beziehungsbezogene und sexuelle Probleme als vaginale Beschwerden äußern können.
- Denken Sie daran, dass auch Frauen unter systemischer Östrogentherapie vaginale Symptome entwickeln können.
- Erinnern Sie sich daran, dass einige urologische Symptome häufig zusammen mit vaginaler Atrophie auftreten und ebenfalls positiv auf eine vaginale Östrogengabe ansprechen.
- Ermutigen Sie Ihre Patientinnen, die für sie angenehmste Form einer vaginalen Therapie auszuwählen.

■ Behandlung der vaginalen Atrophie

Rationelle Grundlagen einer Behandlung

Die positiven Auswirkungen einer Behandlung von vaginaler Atrophie für die allgemeine und die sexuelle Lebensqualität einer Frau sollen nicht unterschätzt werden [34]. Bis zu 50 % aller Frauen werden irgendwann in ihrem postmenopausalen Leben klinische urogenitale Veränderungen und Symptome entwickeln. Die Inzidenz wird vermutlich nur ungenügend gemeldet und somit unterschätzt [35, 36].

Angesichts des im Grunde genommen völligen Fehlens von Risiken und Nebenwirkungen der meisten niedrig dosierten vaginalen Präparate (obschon Langzeitdaten fehlen), könnte nicht nur die Intervention bei bestehenden Symptomen, sondern auch das Prinzip einer Prävention der Atrophie vor dem Auftreten störender Symptome verteidigt werden. Die globale Einführung eines solchen Prinzips der Prävention würde eine formelle Kosten-Nutzen-Analyse und weitere Forschung erfordern.

Die Prinzipien einer Behandlung von Frauen mit vorhandener Vaginalatrophie sind primär die urogenitale Physiologie wieder herzustellen und sekundär eine Linderung der Symptome zu erreichen. Diese sind weiter unten zusammengefasst.

Wiederherstellung der urogenitalen Physiologie

Postmenopausaler Östrogenmangel führt zu einer progressiven Abnahme von Trophizität und Gesundheit der Epithelien der

Vagina und der unteren Harnwege. Die rationale Grundlage einer Behandlung der urogenitalen Atrophie ist, dass der physiologische Zustand dieser Gewebe wieder zur Normalität zurückgeführt wird. Eine Östrogenbehandlung senkt den vaginalen pH, lässt das Epithel an Dicke zunehmen, erhöht die Durchblutung und verbessert die vaginale Lubrifikation.

Linderung der Symptome

Die Wiederherstellung der urogenitalen Physiologie führt zu einer Linderung vieler unangenehmer und störender vaginaler Symptome wie vaginale Trockenheit, oberflächliche und tiefe Dyspareunie, Vulvodynie, vulvovaginale Blutungen, Entzündung und Ausfluss. Urologische Probleme wie sensorischer Drang und Harnwegsinfekte können ebenfalls gebessert werden.

Im Folgenden werden die Grundlagen der Evidenz für komplementäre, medikamentöse und hormonelle therapeutische Maßnahmen diskutiert, um zu zeigen, wie diese Prinzipien in die tägliche Praxis umgesetzt werden können.

Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-hormonelle Behandlungen/Gleitmittel

Gleitmittel und nicht-hormonelle Behandlungen der vaginalen Atrophie bestehen hauptsächlich aus einer Kombination von protektiven und verdickenden Substanzen in einer wasserlöslichen Grundlage und aus nicht-hormonellen Substanzen mit einer reifenden Wirkung auf das urogenitale Epithel. Gleitmittel werden primär dazu eingesetzt, die vaginale Trockenheit während des Geschlechtsverkehrs zu verbessern und sind daher keine Langzeitlösung. Es gibt einige Daten, die vermuten lassen, dass befeuchtende Präparate und einige andere Substanzen eine länger anhaltende Wirkung haben könnten, wenn sie konsequent angewandt werden. Nicht-hormonelle Optionen sind primär bei Frauen indiziert, welche eine hormonelle Behandlung vermeiden möchten, oder bei Hochrisikopatientinnen mit einer Anamnese von hormonabhängigen Malignomen wie z. B. Mamma- oder Endometriumkarzinom. Die meisten dieser Produkte sind rezeptfrei erhältlich und können teuer sein.

Gleitmittel

Gleitmittel sind unphysiologisch und bringen nur eine vorübergehende Erleichterung der Symptome. Ihre Anwendung ruft oft eine vaginale Reizung hervor. Vaseline kann das Latex von Kondomen auflösen und so zerstören.

Befeuchtungsmittel

Befeuchtungsmittel sind hydrophile, unlösliche, vernetzte Polymere. Sie sind bioadhäsiv, indem sie sich an Mucin und epitheliale Zellen der Vaginalwand anheften und so Wasser binden. Sie werden mit dem Turnover der epithelialen Zellen eliminiert. Der günstige Effekt auf die mit der Vaginalatrophie verbundenen Symptome verläuft hauptsächlich über deren Puffereigenschaften, die zu einem Abfall des vaginalen pH führen. Zytomorphometrische Analysen von Vaginalabstrichen bei 38 postmenopausalen Frauen haben eine Zunahme der mittleren zellulären Oberfläche gezeigt, was auf eine positive Wirkung auf die Ausreifung des Vaginalepithels hinweist. Es fand sich allerdings kein Effekt auf den totalen Maturationswert resp. -index [37].

In den bisher publizierten Arbeiten ist die Wirksamkeit auf vaginale Symptome geringer als jene einer topischen Östrogen-

behandlung. Eine der wenigen vergleichenden randomisierten, kontrollierten Studien mit einem vaginalen Befeuchtungsmittel und einem vaginalen Östrogen verglich > 12 Wochen bei postmenopausalen Frauen die Wirkung eines vaginalen Befeuchtungsmittels mit demjenigen einer Dienoestrol-Creme zur symptomatischen Behandlung der Vaginalatrophie. Beide Behandlungen führten zu einer signifikanten Verbesserung des Indexes der vaginalen Trockenheit in der ersten Therapiewoche, doch war Dienoestrol wirksamer als das nicht-hormonelle Präparat [38].

In einer kürzlich publizierten Vergleichsstudie von vaginalen Befeuchtungsmitteln mit einer niedrig dosierten vaginalen Östrogengabe erhielten 18 Patientinnen eine Östriolcreme (n = 10) oder Östradiol-Vaginaltabletten (n = 8) und 8 ein polycarboxiphiles Befeuchtungsmittel. Beide niedrig dosierten vaginalen Östrogenpräparate stellten sich auf die vaginalen Symptome und die vaginale Gesundheit als wirksam heraus, wogegen das nicht-hormonelle Befeuchtungsmittel nur einen vorübergehenden Nutzen erzielte [39].

Präparate mit Phytoöstrogenen

Einige Daten zeigen für Präparate mit Phytoöstrogenen wie Soja oder Rotklee-Isoflavone [40] eine günstige urogenitale Aktivität, doch können diese Präparate nicht wirklich als „nicht-hormonell“ bezeichnet werden, da sie Östrogen-ähnliche Wirkung besitzen. Acht Wochen einer oralen Gabe von 40 mg Rotklee-Isoflavonen verminderte die parabasalen, vermehrte die superfiziellen Zellen und erhöhte damit den vaginalen Maturationsindex ohne signifikanten Effekt auf die Endometriumdicke [40]. Da es keine Daten zur Sicherheit dieser Präparate bei Frauen mit hormonabhängigen Malignomen gibt, muss bei der Empfehlung ihrer Anwendung in solchen Situationen mit grosser Vorsicht vorgegangen werden.

Vitamine

Von Vitamin E wurde in einer Studie gezeigt, dass es die vaginale Lubrifikation verbessern kann [41]. Vitamin D scheint auch bei der Regulierung des vaginalen geschichteten Plattenepithels beteiligt zu sein [42], doch gibt es keine klinischen Daten zur vaginalen Atrophie.

Orales Pilocarpin

Von Pilocarpin wurde gezeigt, dass es die vaginale Lubrifikation stimuliert. Bei Frauen nach Chemotherapie mit Atrophie-Symptomatik wurde eine signifikante Besserung der vaginalen Trockenheit beobachtet [43].

Topische Anästhetika

Topische Anästhetika wurden bei Frauen mit vulvärer Vestibulitis (5 % Lidocain-Salbe über Nacht) und bei Frauen mit Vulvodynie (topisches Gabapentin 6 %) untersucht. Diese Produkte könnten theoretisch bei Frauen mit schmerzhafter Atrophie nützlich sein, doch gibt es dazu keine Daten.

Andere Produkte

Komplementäre Therapien mit Nesseln, Schwarzwurz, Dong-Quai-Wurzel, echtem Löwenschwanz (Motherwort, Leonurus cardiaca), wildem Yams, Bryonia (weisse Zaurrübe) und Acidophilus-Kapseln haben sich in randomisierten kontrollierten Studien nicht als wirksam oder sicher erwiesen [44]. Es werden

weitere Daten benötigt, bevor irgendwelche Empfehlungen zum Einsatz dieser pflanzlichen Produkte bei der vaginalen Atrophie gemacht werden können [45].

- Topische und systemische Östrogentherapien sind die wirksamsten Behandlungen der postmenopausalen vaginalen Atrophie.
- Bei Frauen, bei denen Hormone ungeeignet sind, gewähren vaginale Befeuchtungsmittel eine bessere Lubrifikation.
- Phytoöstrogene mögen einen gewissen urogenitalen Nutzen besitzen, doch wurde die Sicherheit bei Frauen mit Östrogen-abhängigen Tumoren nicht nachgewiesen.

Systemische Hormonersatztherapie (HET)

Da die Indikationen für eine systemische HET urogenitale Symptome mit einschließen, ist es evident, dass alle diese Produkte diesbezüglich sorgfältig geprüft wurden und in dieser Beziehung eine eindeutige und gute Wirksamkeit aufgezeigt haben. Die Verabreichung eines exogenen Östrogens stellt den normalen vaginalen pH wieder her, verdickt und revaskularisiert das Epithel und verbessert die vaginale Lubrifikation. Dadurch lindert eine HET die vaginalen Atrophie-bedingten Symptome, welche Trockenheit, Reizung, Pruritus, Dyspareunie und Harn-drang beinhalten. HET kann auch die Inzidenz von Infekten der unteren Harnwege senken. Die meisten der verfügbaren Daten sind alt und wurden 1998 in einer Metaanalyse von 58 Studien (mit sowohl systemischer als auch lokaler Verabreichung) zusammengefasst, 10 davon waren placebokontrolliert [35]. Von den verschiedenen eingesetzten HET-Präparaten scheinen einzig diejenigen, die Östriol enthalten, weniger wirksam zu sein. Es ist erwähnenswert, dass nur sehr wenige Studien die Wirksamkeit der Behandlung > 6 Monate hinaus erfassen. Die „Women’s Health Initiative“ ist eine davon: Ungefähr 10 % der Frauen im Östrogen+Gestagen-Arm (mittleres Alter 63 Jahre) klagten über vaginale Trockenheit. 74 % davon gaben nach einem Jahr eine Besserung an, verglichen mit 54 % im Placebo-Arm [46]. Somit werden 10–25 % der Frauen mit systemischer HET weiterhin unter Symptomen der vaginalen Atrophie leiden. Diese Beobachtung ist zusammen mit den Sicherheitsfragen bei einer oralen oder transdermalen HET der Grund, warum üblicherweise eine systemische Therapie bei Frauen mit ausschliesslich vaginalen Symptomen nicht empfohlen wird [47]. Bei vielen Frauen kann initial die Kombination einer systemischen und einer vaginalen Östrogengabe nötig sein.

- Eine systemische HET hilft bei vaginaler Atrophie in 75 % der Fälle.
- Initial kann bei einigen Frauen eine Kombination systemischer und lokaler Behandlung notwendig sein.

Lokale Östrogenbehandlung

Obschon eine systemische Östrogenbehandlung die vaginale Atrophie behandeln kann, ist eine lokale vaginale Östrogengabe vorzuziehen, wenn die systemische HET nicht aus anderen Gründen benötigt wird, da die lokale Therapie die meisten systemischen Nebenwirkungen vermeidet und zudem für vaginale Probleme wahrscheinlich wirksamer ist.

Eine lokale Östrogenbehandlung kann als Tabletten, Vaginalzäpfchen/Ovula, Cremes oder Vaginalring verabreicht werden. Die Behandlung ist in Form konjugierter equiner Östrogene

(nicht in allen Ländern erhältlich), Östradiol, Östriol oder Östron verfügbar.

Östrogene werden leicht durch die Vaginalwand absorbiert. Daher ist deren Wirkung nicht nur lokal, außer es wird eine pharmakologische Formulierung verwendet, welche die Absorption verhindert. Auch unter dieser Voraussetzung erfolgt vor allem zu Beginn eine gewisse Absorption, solange das Vaginalepithel noch atroph ist. Wird das Epithel als Folge der Behandlung reifer, so nimmt die Absorption ab. Zudem sind kleinere Dosierungen notwendig, um ein Rezidiv der Atrophie zu verhindern. Normalerweise werden im Vergleich zur systemischen Therapie nur kleine Dosierungen benötigt, um die lokalen Symptome zu behandeln. Auch können Östrogene mit geringer Potenz wie z. B. Östriol eingesetzt werden, die eine genügende Wirkung in der Vagina mit nur begrenztem systemischem Effekt trotz der Absorption gewährleisten.

Nach dem „United States Pharmacopeia Search Index and Summaries of Product Characteristics“ betragen die Steady-State-Plasmaspiegel bis zu 7–8 pg/ml für den Vaginalring mit einer Freisetzung von 7,5 µg Östradiol/24 h, mit Spitzenwerten bis zu 63 pg/ml beim Einsetzen des ersten Rings und wiederholten, allerdings niedrigeren Spitzenwerten nach jedem folgenden Ringwechsel. Die 25-µg-Östradioltablette führt zu Steady-State-Östradiolwerten von 5–10 pg/ml. Dagegen induziert die 10-µg-Östradioltablette im Steady-State niedrigere Östradiolwerte, welche 5 pg/ml nicht überschreiten. Dennoch besteht weiterhin eine signifikant höhere Wirksamkeit als unter Placebo [48]. Eine beträchtliche Absorption von Östriol wird sowohl bei vaginalen Östriolcremen als auch -tabletten gesehen. Da jedoch Östriol ein schwaches Östrogen ist, das nicht zu Östron oder Östradiol konvertiert wird, sind die systemischen Wirkungen beschränkt [49]. Eine „Cochrane-Review“ von 2009 identifizierte 37 Studien, inklusive 19 mit randomisierten Vergleichen von Östrogenpräparaten, welche intravaginal 4162 postmenopausalen Frauen für mindestens 3 Monate verabreicht wurden [50]. Cremes, Zäpfchen, Tabletten und der Östradiol-Vaginalring scheinen nach dieser Review hinsichtlich der Besserung von Symptomen der vaginalen Atrophie gleich wirksam und im Vergleich zu Placebo und nicht-hormonellen Gelen signifikant wirksamer zu sein. Eine Studie mit einer konjugierten equine Estrogene (CEE) enthaltenden Creme führte im Vergleich zu Östradiol-Vaginaltabletten zu signifikanten Nebenwirkungen, zu denen uterine Blutungen, Mastodynien und perineale Schmerzen gehörten.

Trotz der Tatsache, dass der Nutzen einer lokalen Östrogen-therapie durch die Prävention einer vaginalen Atrophie und die Verminderung der Inzidenz der damit im Zusammenhang stehenden Symptome gut gesichert ist, ist eine entsprechende Therapie bei bestimmten Frauen kontraindiziert. Dazu gehören insbesondere Patientinnen mit undiagnostizierten vaginalen/uterinen Blutungen und bekanntem oder vermutetem Endometriumkarzinom. Für andere ist eine lokale Östrogengabe eine Möglichkeit, die nicht akzeptiert werden kann. Praktisch alle Präparate sind hinsichtlich der Reduktion von Klinik und Symptomen einer vaginalen Atrophie wirksam, doch unterscheiden sie sich geringfügig in ihrem Nebenwirkungsprofil.

Der Vaginalring und die Tabletten verursachen im Vergleich zu Zäpfchen und Cremes weniger Ausfluss, was von einigen Frauen vorgezogen wird. Wenn allerdings die Behandlung

wegen einer sexuellen Dysfunktion benötigt wird, kann die zusätzliche Lubrifikation durch Zäpfchen und Cremes ein Vorteil sein. Die individuelle Präferenz jeder Patientin entscheidet über die Wahl des Produkts.

- Alle zurzeit erhältlichen topischen Östrogene werden absorbiert, das Ausmaß hängt von der Dosis und der Formulierung resp. Galenik ab.
- Alle sind wirksam; die individuelle Präferenz der Patientin soll respektiert werden und entscheidet über die Art der Behandlung.

Ist unter der Anwendung topischer Östrogene bei den so behandelten Frauen ein Gestagenzusatz notwendig?

Die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Gestagenanwendung bei Frauen unter vaginalen Östrogenpräparaten wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht und in einer Cochrane-Review beurteilt. Die untersuchten Präparate umfassen Cremes und Zäpfchen mit Östriol, Östradiol-Vaginaltabletten in 2 Dosierungen (25 µg und 10 µg), CEE-Cremes in 2 Dosierungen und Östradiol-enthaltende Vaginalringe. Während topische Östriolpräparate das Endometrium nicht zu stimulieren scheinen, kann dies sowohl unter Präparaten mit konjugierten Östrogenen als auch unter solchen mit Östradiol in einer dosisabhängigen Weise geschehen.

In der Cochrane-Review von 2006 [50] wurde das Risiko von Endometriumhyperplasien untersucht. Eine Endometriumhyperplasie trat in 2 Studien mit Verwendung von konjugierte Östrogene enthaltenden Cremes auf, jedoch nicht in einer dritten Arbeit mit Östriolzäpfchen.

Zwei neuere Studien über 1–2 Jahre mit 25 µg Östradiol enthaltenden Vaginaltabletten und einer niedrig dosierten CEE-Creme fanden keine Fälle von Hyperplasie, eine weitere Studie mit einer niedrig dosierten (10 µg) Östradiol-Vaginaltablette über ein Jahr beobachtete unter 284 Biopsien weder einen Fall von Endometriumhyperplasie noch eine Veränderung der Endometriumhöhe über den ganzen Studienverlauf [51].

Eine vergleichende Studie über 48 Wochen mit einem Östradiol-freisetzenden Vaginalring und einer 25 µg Östradiol enthaltenden Vaginaltablette zeigte für beide Gruppen keine Veränderung der Endometriumhöhe, aber weniger Blutungen bei den Ring-Anwenderinnen im Vergleich zu den Frauen mit Vaginaltabletten [52].

Eine kürzliche Untersuchung mit der Gabe einer niedrig dosierten CEE-Creme (0,3 mg) über 52 Wochen berichtete bei 6 von 423 Frauen über ein proliferatives Endometrium, doch über keinen Fall von Endometriumhyperplasie oder -karzinom [53].

Die in diesen Studien beobachtete Hyperplasieinzidenz ist sehr niedrig und gleicht derjenigen, die in der unbehandelten postmenopausalen Bevölkerung gesehen wird. Eine Übersichtsarbeit über topische Östrogene von 2009 kam zum Schluss, dass keine Studie nach 6–24-monatiger Anwendung eine Evidenz für eine endometriale Proliferation zeigt [54]. Damit liefert die Literatur die notwendige Bestätigung in Bezug auf die Sicherheit von niedrig dosierten vaginalen Östrogenpräparaten und unterstützt die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Gabe von systemischen Gestagenen zum Endometriumschutz nicht.

Diese Evidenz wurde in neue Empfehlungen zur klinischen Praxis der „International Menopause Society“ [55] und der „North American Menopause Society“ [33] übernommen: Keine der beiden Gesellschaften befürwortet den Gebrauch von Gestagenen durch Frauen unter korrekter Therapie mit topischen Östrogenpräparaten.

Zwei wichtige zu beachtende klinische Punkte sind:

1. Es scheint ein Zusammenhang zwischen Dosis und Typus des angewandten Östrogens und der endometrialen Antwort zu bestehen. Kliniker sollten die niedrigste wirksame Dosis verschreiben und den Patientinnen dringend empfehlen, die verordnete Anwendungsfrequenz des gewählten Produkts nicht zu überschreiten. Allerdings mögen einzelne Patientinnen für eine zufriedenstellende Antwort eine häufigere Anwendung als üblich benötigen.
2. Es gibt für alle vaginalen Produkte sehr wenig Evidenz, um die Sicherheit über eine Anwendungsdauer von mehr als einem Jahr zu beweisen. Kliniker müssen sich dieses Mangels an Evidenz bewusst sein und die Patientinnen dahingehend beraten werden, dass jede unerwartete postmenopausale vaginale Blutung entsprechend abgeklärt werden muss.
 - Vaginale Präparate mit konjugierten Östrogenen (nicht in allen Ländern erhältlich) und mit Östradiol können das Endometrium dosisabhängig stimulieren.
 - Eine korrekte Anwendung von topischen Östrogenen erfordert kein zusätzliches Gestagen zum Schutz des Endometriums, obwohl Daten zu einer Behandlung über mehr als ein Jahr fehlen.

Rolle der Androgene und von DHEA

Vulva und Vagina besitzen sowohl Östrogen- als auch Androgenrezeptoren. Ältere Arbeiten haben auf die Bedeutung der Androgenrezeptoren und einer Androgenwirkung bei Zuständen wie Lichen sclerosus hingewiesen. Neuere Daten lassen auch vermuten, dass in der Scheide der Östrogenrezeptor wichtig bei der Regulation der Anzahl an Androgenrezeptoren in der fibrovaskulären Schicht ist, dass diese Rezeptordichte gut mit dem zellulären Proliferationsindex in der Vagina korreliert und dass diese Dichte bei einer atrophischen Kolpitis niedrig ist [56].

Es wäre daher logisch anzunehmen, dass eine Androgenbehandlung eine wichtige Rolle bei Frauen mit vaginalen Atrophiebedingten Beschwerden spielen könnte. Allerdings gibt es nur sehr wenige Daten zu einer vaginalen Testosteronbehandlung. Die meisten Daten zu Testosteron bei postmenopausalen Frauen stammen aus Studien zur Anwendung von transdermalem Testosteron bei Libidoabnahme; zudem setzten die meisten Studien gleichzeitig Östrogene ein. Während die meisten dieser Daten im Vergleich zu Placebo einen Therapienutzen auf verschiedene Parameter der Sexualfunktion gezeigt hatten, sind sie zur Beurteilung der Testosteronwirkung auf die Vagina nicht hilfreich. Allerdings hat eine neuere Studie die Wirkung einer Östrogencreme mit 1 g CEE (0,625 mg) mit einer Creme, welche die gleiche Östrogendosis und zusätzlich Testosteron (0,5 g von Testosteron 2 %) enthielt sowie mit Placebo verglichen. Über eine Behandlung von 12 Wochen zeigten im Vergleich zu Placebo beide hormonellen Gruppen ähnliche und signifikante Verbesserungen bei den Parametern des vaginalen Gesundheitszustands. Es schien auch, dass die kombinierte Gruppe mit

Testosteron eine stärkere Verbesserung der Sexualfunktion aufwies. Allerdings zeigte die Gruppe mit Testosteron signifikant höhere Serumwerte des freien Testosterons, die um 154 % zunahmen, was darauf hinweist, dass es sich hier um eine systemische Therapie handelte [57]. Zurzeit läuft eine klinische Studie, welche die Wirkungen eines Östradiol-freisetzenden Vaginalrings oder einer vaginalen Testosteroncreme (1 %) bei Frauen mit Brustkrebs untersucht, doch sind deren Resultate noch nicht verfügbar [58].

Andererseits wurde eine beträchtliche Datenmenge zur Anwendung von intravaginalem Dehydroepiandrosteron (DHEA) erarbeitet. Gemäss dem Konzept, dass Steroide sezerniert werden und eine lokale Wirkung auf Gewebe haben (Intrakrinologie), wurde DHEA in Ovula auf lipophiler Basis in Dosierungen von 0,25 % (3,25 mg) bis 1 % (13 mg DHEA) an die Vagina abgegeben. Randomisierte Phase-3-Studien bei postmenopausalen Frauen haben nachgewiesen, dass DHEA, Östrogene und mehrere Metaboliten unter dieser vaginalen Behandlung über 12 Wochen nicht über den normalen postmenopausalen Bereich hinaus erhöht sind. Daten zur Wirksamkeit zeigten, dass sich im Vergleich zu Placebo unter allen Dosierungen eine signifikante Verbesserung bei allen Parametern der vaginalen Maturation, eine Abnahme des pH, eine Verbesserung der klinischen Atrophie-Symptome und eine Abnahme der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr einstellten [59]. Interessanterweise verbessert intravaginales DHEA, obwohl es keine systemische Steroidwirkung besitzt, verschiedene Parameter der sexuellen Funktion, unter Einschluss von Domänen wie Libido [60]. Langzeitstudien zur Bestätigung dieser interessanten Daten werden noch erwartet.

- Topisches DHEA könnte sich als nützliche Zusatzbehandlung für die urogenitale Atrophie erweisen.

Therapiedauer und Überwachung

Zurzeit existieren keine Empfehlungen, die Angaben zur Therapiedauer enthalten. Die einzige Empfehlung geht dahin, dass – sofern eine Langzeitbehandlung beabsichtigt wird – eine niedrig dosierte Therapie eingesetzt werden muss. Die behandelten Frauen werden im Durchschnitt nach ungefähr 3 Wochen eine substantielle Linderung ihrer Symptome wahrnehmen, obschon es bei einigen 4–6 Wochen dauern mag, bis eine adäquate Besserung beobachtet wird. Insgesamt wird es bei ungefähr 80–90 % der Frauen zu einer subjektiven Verbesserung kommen. Bei Behandlungsversagen sollte mit der Absicht, andere zugrunde liegende Pathologien wie z. B. dermatologische Erkrankungen oder eine Vulvodynie zu erfassen, eine weitere Abklärung veranlasst werden. Überraschenderweise besteht ein Mangel an Daten zur Anwendung von lokalen Östrogenpräparaten > 6 Monate, obwohl es allgemein bekannt ist, dass normalerweise die Symptome rezidivieren, wenn die Behandlung abgesetzt wird. Dieser Mangel besteht deshalb, weil die meisten eingesetzten Präparate nur für eine kontinuierliche Anwendung von 3–6 Monate zugelassen sind und weil zusätzlich die unbewiesene Befürchtung kolportiert wird, dass eine Verabreichung über diesen Zeitraum hinaus zu einer endometrialen Pathologie führen könnte.

Nebenwirkungen einer lokalen Östrogenbehandlung

Schwere Nebenwirkungen sind ausgesprochen ungewöhnlich. Allerdings können alle Präparate zu geringfügigen Nebenwir-

kungen wie vaginaler Reizung oder Jucken, vaginalem Ausfluss, vaginaler Blutung, Schmerzen im kleinen Becken, Mastodynien und Parästhesien führen. Das Auftreten dieser Ereignisse schwankt entsprechend der eingesetzten Präparate. Im Allgemeinen scheint es, dass Cremes eher zu diesen Nebenwirkungen führen als Tabletten oder Ringe. Dies mag auf das Präparat selbst, eine grössere Absorption oder eine unbeabsichtigt in die Vagina eingeführte höhere Dosierung als empfohlen zurückzuführen sein [61].

Die theoretisch mögliche Wirkung einer lokalen Östrogen-therapie in der Verursachung einer endometrialen Hyperplasie wurde bereits diskutiert. In allen diesen Studien gibt es keine Evidenz dafür, dass unter Anwendung von Vaginaltabletten zur Linderung von Symptomen das Risiko für thromboembolische Ereignisse ansteigt oder es bei Frauen nach Brustkrebs zu mehr Metastasen kommt.

Heute gibt es keinen Grund, warum Frauen mit symptomatischer vaginaler Atrophie nicht so lange eine niedrig dosierte lokale vaginale Östrogen-therapie anwenden können, als sie Beschwerden haben. Allerdings ist es notwendig, alle Patientinnen genau abzuklären, bei denen eine vaginale Blutung auftritt, um eine endometriale Pathologie auszuschließen [62].

- Die langfristige Anwendung von niedrig dosierten, topischen vaginalen Östrogenpräparaten ist nicht kontraindiziert.

Einsatz einer lokalen Östrogenbehandlung nach Mammakarzinom und gynäkologischen Malignomen

Die Behandlung von Karzinomen, inklusive Chirurgie, Strahlen-, Chemotherapie und/oder hormoneller/antihormoneller Intervention (insbesondere Aromatasehemmer), kann die sexuelle Funktion beeinflussen. Aromatasehemmer können eine schwere vaginale Atrophie verursachen. Ärzte, die bei der Betreuung solcher Frauen involviert sind, sollten auf mögliche Wirkungen der Therapie auf deren Sexualleben und sexuelle Aktivität achten, vor allem bei Frauen, die wegen eines Karzinoms in Behandlung stehen. Bei Frauen mit Brustkrebs oder einem gynäkologischen Malignom können 30–100 % eine sexuelle Dysfunktion aufweisen [63]. Obschon eine systemische Östrogen-therapie höchst wirksam ist, kann diese kontraindiziert sein. Hingegen können nicht-hormonelle vaginale Befuchtungspräparate und Gleitmittel beim Geschlechtsverkehr ohne Einschränkung benutzt werden. Vaginale topische Östrogene sind in der Regel wirksamer bei der Linderung von vaginaler Trockenheit.

Die meisten gynäkologischen Karzinome und Mammakarzinome sind hormonempfindlich. Zervikale Plattenepithelkarzinome sind nicht hormonempfindlich, doch kann eine lokale Radiotherapie die Anzahl der Östrogenrezeptoren und in der Folge das spätere Ansprechen auf eine topische Östrogen-therapie vermindern.

Eine wichtige Frage ist, ob vaginale Östrogene bei Frauen mit hormonempfindlichen Karzinomen, insbesondere Brust-, Ovar- und Endometriumkarzinom sowie Adenokarzinom der Zervix, sicher eingesetzt werden können. Es ist wahrscheinlich, dass die vaginale Absorption von Frau zu Frau verschieden ist. Die Steigerung der Verabreichung auf eine Gabe/Tag (anstelle von 2 Gaben/Woche des üblichen empfohlenen Therapieschemas)

kann von Mastodynie begleitet sein. Es gibt keine solide Studie, um irgendeine evidenzbasierte Vorgehensweise zu empfehlen. Allerdings besteht bei Frauen unter Tamoxifen sehr wenig Grund zur Befürchtung, dass der Gebrauch von lokalen Östrogenen die Wirkung von Tamoxifen beeinträchtigen könnte. Im Gegenteil wird Tamoxifen eher die Wirksamkeit der vaginalen Östrogene herabsetzen. Diese Situation ist bei mit Aromatasehemmern behandelten Frauen anders, wo die Östradiolproduktion antagonisiert wird, nicht aber die Bindung von Östradiol an seinen Rezeptor. Nur eine Studie bei 1472 Frauen mit Brustkrebs berichtete über die Behandlung mit einem vaginalen Östrogen. 23,2 % der Frauen hatten ein vaginales Östrogen benutzt, jedoch nur 4,7 % für vaginale Symptome. Ungefähr die Hälfte (47 %) stand unter einer Tamoxifentherapie [64]. Nach einem mittleren Follow-up von 5,5 Jahren wurde keine Zunahme an Rezidiven beobachtet, doch erlaubt das Design dieser Studien es nicht, jegliches Fehlen eines Risikos zu bestätigen. Aromatasehemmer tendieren dazu, mehr schwere Östrogenmangelsymptome zu verursachen als Tamoxifen und haben somit auch grössere Auswirkungen auf die sexuelle Funktion.

Bei Frauen mit Brustkrebs werden nicht-hormonelle Behandlungen bevorzugt, doch können bei einem Misserfolg nicht-hormoneller Therapien unter entsprechender Beratung der Patientin vaginale Östrogene in der niedrigsten wirksamen Dosierung eingesetzt werden.

Nach einem Endometriumkarzinom betrifft das häufigste Rezidiv das Scheidengewölbe, sodass Fragen zu einem möglicherweise erhöhten Risiko bei vaginaler Östrogen-therapie aufgeworfen werden. Daten dazu sind keine vorhanden. Obwohl nach Ovarialkarzinomen eine gewisse Sorge in Hinblick auf eine systemische Therapie geäußert worden ist, gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Rezidivrate sowohl unter systemischer als auch unter lokaler Therapie. Nach jedem gynäkologischen Karzinom ist es angezeigt, das relative Risiko eines Östrogeneinsatzes sowohl mit dem onkologischen Team als auch mit der Patientin zu diskutieren.

- Eine vaginale Atrophie ist ein häufiges Resultat der Behandlung vieler gynäkologischer Karzinome.
- Es gibt nur wenige Daten zum Einsatz von vaginalen Östrogenen bei Frauen mit gynäkologischen hormonabhängigen Karzinomen.
- Nach gynäkologischen Karzinomen muss die Gabe von lokalen Östrogenen nicht kontraindiziert sein; diese Frauen sollten hinsichtlich der Risiken und des Nutzens eine entsprechende Beratung erhalten, bei der die individuellen Risikofaktoren miteinbezogen werden.
- Die Verabreichung einer lokalen Östrogen-therapie bei Frauen unter Tamoxifen oder Aromatasehemmern setzt eine sorgfältige Beratung und eine Diskussion mit dem betreuenden onkologischen Team voraus.

■ Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die postmenopausale vaginale Atrophie ist eine häufige Ursache von Symptomen mit starkem Leidensdruck, die durch einen Östrogenmangel hervorgerufen werden, doch wird dies von Ärzten und anderen Medizinalpersonen immer noch zu wenig anerkannt. Zudem zögern Frauen oft, dazu einen Arzt zu kon-

sultieren oder sich darüber zu beklagen. Eine Behandlung mit lokalen Östrogenen ist einfach, sicher und kann die Lebensqualität einer Frau verwandeln.

■ Die maßgebenden Empfehlungen des Redaktionsausschusses der Internationalen Menopause Gesellschaft (IMS)

- Es ist entscheidend, dass Ärzte und andere Medizinalpersonen mit postmenopausalen Frauen routinemäßig eine offene und einfühlsame Diskussion zu deren urogenitaler Trophik und Gesundheit aufnehmen, um zu gewährleisten, dass eine symptomatische Atrophie früh entdeckt und korrekt angegangen werden kann.
- Die Behandlung sollte früh begonnen werden, bevor unwiderrufliche atrophe Veränderungen eingetreten sind.
- Die Behandlung muss fortgeführt werden, um den Nutzen aufrecht zu erhalten.
- Alle lokalen Östrogenpräparate sind wirksam. In der Regel wird die Präferenz der Patientin über die Wahl der anzuwendenden Behandlung entscheiden.
- Eine zusätzliche Gestagengabe ist nicht indiziert, wenn ein angemessenes niedrig dosiertes, lokales Östrogen benützt wird, obschon Langzeitdaten (> 1 Jahr) fehlen.
- Wenn ein Östrogen nicht wirksam ist oder abgelehnt wird, können vaginale Gleit- oder Befeuchtungsmittel die durch vaginale Trockenheit verursachten Symptome lindern.

■ Interessenkonflikt

Der Redaktionsausschuss („Writing Group“) gibt keine Verbindungen oder finanziellen Beziehungen mit einer pharmazeutischen Firma an, abgesehen von Beratungsvereinbarungen, Honoraren für Vorträge an wissenschaftlichen Veranstaltungen und Forschungsunterstützungen. Die Details aller diesbezüglichen Offenlegungen wurden aufdatiert und sind beim Sekretariat der „International Menopause Society“ hinterlegt.

■ Finanzierungsquellen

Zusätzlich zu den eigenen Mitteln der „International Menopause Society“ wurden „Unrestricted Educational Grants“ von Bayer Schering Pharma AG, EndoCeutics, Inc, Lil Drug Store Products, MSD Israel und Novo Nordisk FemCare AG gesprochen. Die Industrie hatte keinen Einfluss auf die Auswahl der Autoren, den Inhalt und die Formulierung der Empfehlungen oder den definitiven Artikel.

Literatur:

1. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010; 17: 194–203.
2. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, et al. Vaginal atrophy in the post-menopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983; 249: 2195–8.
3. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 620–7.
4. Phillips CH, Anthony F, Benyon C, et al. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. *BJOG* 2006; 113: 39–46.
5. Tinelli A, Malvasi A, Rahimi S, et al. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 204–12.
6. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Phys* 2000; 61: 3090–6.
7. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248: 445–8.
8. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol* 2005; 51: 777–81.
9. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, et al. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003; 188: 1054–8.
10. Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, et al. Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. *Cancer Detect Prevent* 2003; 27: 472–80.
11. Bergman A, Karram MM, Bhatia NN. Changes in urethral cytology following estrogen administration. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 211–3.
12. Semmelink HJ, de Wilde PC, van Houwelingen JC, et al. Histomorphometric study of the lower urogenital tract in pre- and post-menopausal women. *Cytometry* 1990; 11: 700–7.
13. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, et al. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004; 49: 292–303.
14. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009; 63: 138–41.
15. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76: 456–60.
16. Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N, et al. The European Menopause Survey 2005: Women's perceptions on the menopause and postmenopause hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 369–75.
17. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *BJOG* 1997; 104: 87–91.

18. Nappi RE, Nijland NA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 10–6.
19. Huang KE, Xu L, I NN, et al. The Asian Menopause Survey: knowledge, perceptions, hormone treatment and sexual function. *Maturitas* 2010; 65: 276–83.
20. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multi-center Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009; 16: 1139–48.
21. Castelo-Branco C, Palacios S, Mostajo D, et al. Menopausal transition in Movima women, a Bolivian native-American. *Maturitas* 2005; 51: 380–5.
22. Statistics South Africa. www.statssa.gov.za
23. Walker AR, Walker BF, Ncongwane J, et al. Age of menopause in black women in South Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 797–801.
24. Sidibe EH. Menopause in Africa. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66: 105–7.
25. Bachmann GA, Leiblum SR, Kemmann E, et al. Sexual expression and its determinants in the post-menopausal woman. *Maturitas* 1984; 6: 19–29.
26. Simon JA, Komi J. Vulvovaginal atrophy negatively impacts sexual function, psychosocial well-being, and partner relationships. Poster presented at North American Menopause Association Annual Meeting; October 3–6, 2007, Dallas, Texas.
27. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, et al. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1270–5.
28. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 91–104.
29. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG* 2002; 109: 339–44.
30. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, et al. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric* 1999; 2: 197–204.
31. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendations for clinical evaluation (Draft Guidance). Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5412dft.pdf>
32. North American Menopause Society. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 3rd ed. The North American Menopause Society, 2007: 55.
33. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women; 2010 statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242–55.
34. Graziottin A, Leiblum S. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopause transition. *J Sex Med* 2005; 2: 133–45.
35. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722–7.
36. Calleja-Agius J, Brincat M. Urogenital atrophy. *Climacteric* 2009; 12: 279–85.
37. van der Laak J, de Bie L, de Leeuw H, et al. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerized cytometry. *J Clin Pathol* 2002; 55: 446–51.
38. Bygdeman M, Swahn M. Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 259–63.
39. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 404–12.
40. Woods R, Colville N, Blazquez J, et al. Effects of red clover isoflavones (Promensil) versus placebo on uterine endometrium, vaginal maturation index and the uterine artery in healthy postmenopausal women. *Menopause Int* 2004; 10: 17.
41. Weed S. Menopausal years: the wise woman way – alternative approaches for women. Ash Tree, Woodstock, New York: 1992.
42. Yildirim B, Kaleli B, Duzcan E, et al. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004; 49: 334–7.
43. Le Veque F, Hendrix S. Oral pilocarpine to treat vaginal xerosis associated with chemotherapy-induced amenorrhoea in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl): 14S.
44. Castelo-Branco C, Cancelo M, Villero J, et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52 (Suppl 1): S46–52.
45. Panay N, Fenton A. Complementary therapies for managing the menopause: has there been any progress? *Climacteric* 2010; 13: 201–2.
46. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1063–73.
47. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 425–32.
48. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219–27.
49. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestradiol. *Maturitas* 1981; 3: 321–7.
50. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, et al. Local oestrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD001500.
51. Ulrich L, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 228–37.
52. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005; 8: 883–92.
53. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. Efficacy and safety of low dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally. *Menopause* 2009; 16: 719–27.
54. Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009; 12: 91–105.
55. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
56. Taylor AH, Guzali M, Al-Azawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 319–28.
57. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, et al. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010; 7: 1284–90.
58. Vaginal testosterone cream vs. Estring for vaginal dryness or decreased libido in early stage breast cancer patients (E-String). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00698035?view=resulys>. Accessed 2009 Feb 23.
59. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16: 907–22.
60. Labrie F, Archer D, Bouchard P, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 923–31.
61. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 357–69.
62. Kalentzi T, Panay N. Safety of vaginal oestrogen in postmenopausal women. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2005; 7: 241–4.
63. Krychman ML, Pereira L, Carter J, et al. Sexual oncology: sexual health issues in women with cancer. *Oncology* 2006; 71: 18–25.
64. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003; 6: 45–52.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)