

## Menopause – ein Organ verabschiedet sich

**Autorin: Marianne Krug**

### ZUSAMMENFASSUNG

Die hormonelle Versorgung der Frau ist physiologisch in verschiedene Phasen gegliedert und unterliegt einem nahezu vollständigen Ausfall durch den Organverlust des Ovars. Ein Hormonersatz ist in jedem Zeitabschnitt sinnvoll, möglich und unterschiedlich. Historische Fehler in der Hormonersatztherapie werden aufgezeigt. In der Studienlage sind sie bereits korrigiert. Der Goldstandard besteht heute in der Substitution mit bioidenten Hormonen. Es besteht leider noch eine fast babylonische Sprachverwirrung im Hinblick auf die Kategorie der Gestagene. Dies als auch Klinik, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Phasen werden in diesem Artikel beleuchtet.

### Schlüsselwörter

Menopause, Prämenopause, Perimenopause, Postmenopause, Hormontherapie

### ABSTRACT

The hormonal supply of the woman is physiologically divided into different phases and almost completely fails due to the organ loss of the ovary. Hormone replacement is useful, possible, and different in each time period. Historical errors in hormone replacement therapy are highlighted. They have already been corrected in the study situation. Today, the gold standard is the substitution with bioidentical hormones. Unfortunately, there still is an almost Babylonian confusion with regard to the category of the gestagens. This as well as clinic, diagnosis and therapy of the different phases are discussed in this article.

### Keywords

Menopause, premenopause, perimenopause, postmenopause, hormone therapy



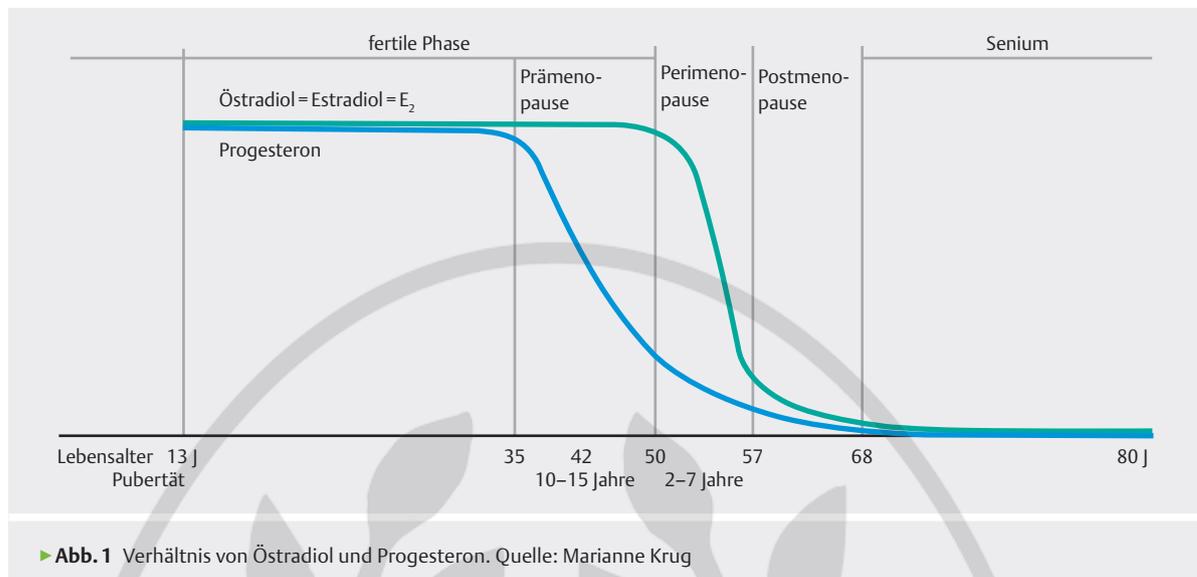
© Peakstock/stock.adobe.com

© Peakstock/stock.adobe.com

Der weibliche Organismus bildet hormonell gesehen ein fein austariertes Gesamtkunstwerk, abgestimmt auf den evolutionären Auftrag der Reproduktion. Dabei sind die Hormonspiegel im Leben einer Frau in deutlich abgrenzbare Phasen gegliedert.

### Hormonphasen

Ab der Pubertät reden wir von der fertilen Phase der Frau. Diese Phase dauert 30–40 Jahre, bis das Organ Ovar seine Tätigkeit in mehreren Schritten aufgibt. Wir unterscheiden klinisch und laborchemisch die Prä-, Peri-, Postmenopause



► **Abb. 1** Verhältnis von Östradiol und Progesteron. Quelle: Marianne Krug

und das Senium. Die beiden Leithormone der Reproduktion, Östrogen und Progesteron, schwanken im Zyklus und verhalten sich in jeder Phase in typischer Weise zueinander (► **Abb. 1**). Diese beiden Hormone werden trotz zyklischer Schwankungen als balanciert, nämlich parallel, dargestellt, obgleich die Absolutmenge des Progesterons zu jedem Zeitpunkt um ein Vielfaches höher ist als das Östradiol.

## Prämenopause

Etwa 10–15 Jahre vor dem Verlust der Menstruation, noch deutlich in die fertile Phase gehörig, kommt es zu einem Absinken des Progesteronspiegels und dem Eintritt in die Prämenopause. Gründe sind:

1. Die Qualität der im Ovar verbleibenden Follikel wird mit dem Alter immer schlechter und so kommt es vermehrt zu anovulatorischen Zyklen. Zur Erinnerung: Das Progesteron wird im Ovar im Gelbkörper gebildet, der sich erst nach einer erfolgten Ovulation in der zurückbleibenden Follikelhülle bilden kann. Kein Eisprung – kein Gelbkörper, kein Progesteronplateau.
2. Es kommt zusätzlich zu einem „Progesterone-Steal-Phänomen“. Das vorhandene, adrenal gebildete Progesteron fließt ab zur Umwandlung zu Cortisol. Das Progesteron, biochemische Vorstufe des Cortisols, wird quasi gestohlen. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Verlängerung der progesteronarmen Prämenopause beobachtet – von früher einmal 4–8 Jahren auf derzeit 10–15 Jahre. Es ist gut vorstellbar, dass diese Verschiebung auf einen erhöhten Cortisolbedarf zurückzuführen ist.
3. Unphysiologisch und weit verbreitet kommt noch die Einnahme von Gestagenen (orale Kontrazeptiva) hinzu, die die Ovulation verhindern. Kein Eisprung – kein Gelbkörper, kein Progesteronplateau. Zusätzlich wird die Bildung von Progesteron und Testosteron vermindert über negative Rückkopplung zum Stimulationshormon Luteinisierendes Hormon (LH).

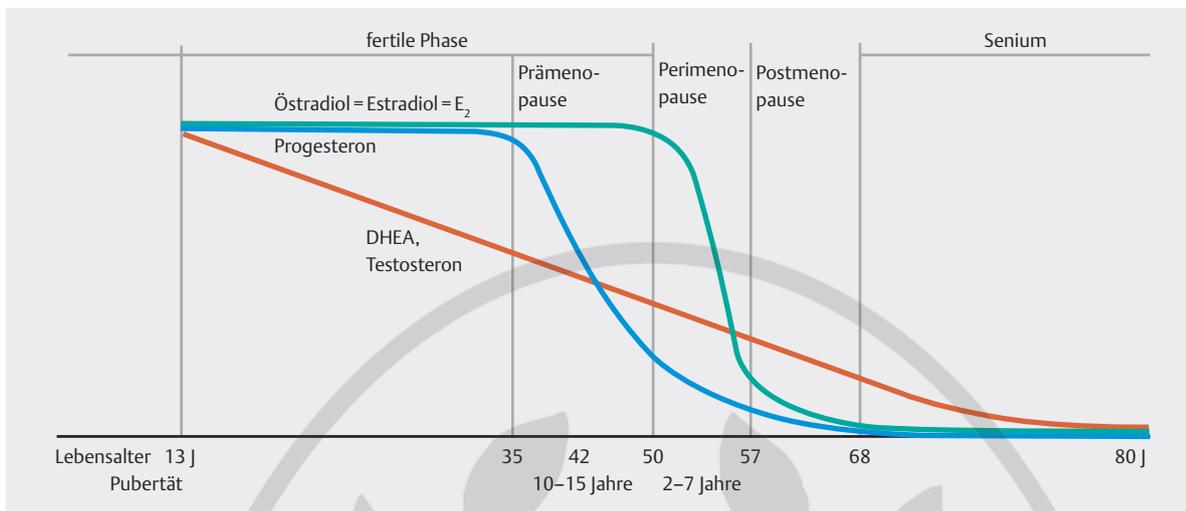
## Klinik

Die Prämenopause ist gekennzeichnet durch den Verlust des Progesterons bei noch erhaltenem Östradiolspiegel. Daher sind die Leitsymptome typische Beschwerden einer Östradioldominanz – allen voran Stimmungsschwankungen, Gereiztheit, Angstsyndrome, Verschlechterung und/oder Verlängerung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Diese Beschwerden führen viele Frauen bereits in ihren oberen 30er Jahren in unsere Praxen – häufig verbunden mit der Frage: „Bin ich schon in den Wechseljahren?“ Rein anamnestisch kann man diese Frage klar verneinen, solange noch regelmäßige und qualitativ unveränderte Menstruationen berichtet werden.

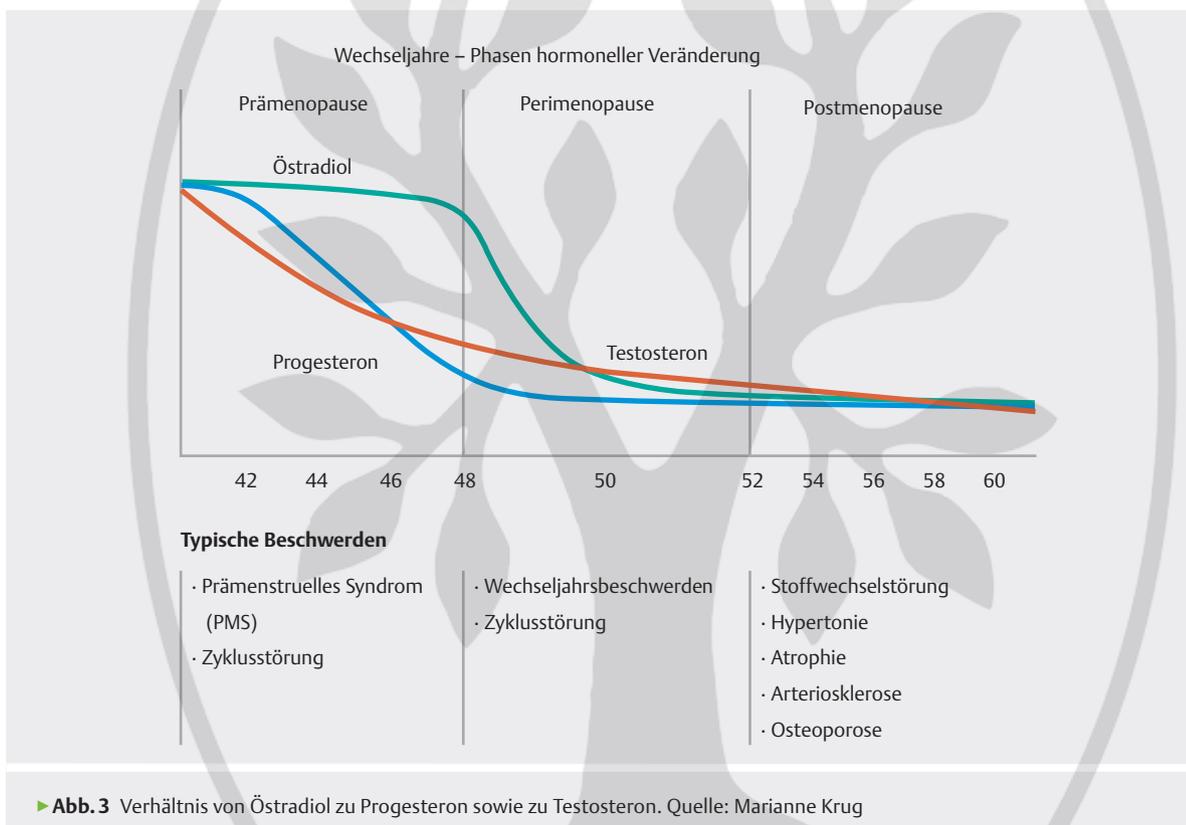
Schwieriger wird es bei Frauen ohne Menstruation – den hysterektomierten Frauen. Bei 50 % der Frauen kann die Frage nach noch vorhandenen PMS-Symptomen und deren Schwere weiterhelfen. Zu den häufig in dieser Phase geäußerten Beschwerden zählen Erschöpfung, Kraftverlust, Vitalitätsverlust. Geradezu pathognomonisch ist der Satz: „Alles wird mir zu viel.“ Hintergrund ist eine altersbedingte, fast lineare Abnahme der Androgene Testosteron und DHEA. Kommt zu der altersbedingten Abnahme eine zusätzliche individuelle Verminderung durch Stressbelastungen hinzu, wird der Androgenmangel symptomatisch. In den vergangenen 10–15 Jahren hat dieser Symptomenkomplex – vermutlich, weil er klinisch nicht mehr zu übersehen war – einen eigenen Namen bekommen: Das „Androgendefizitsyndrom der Frau“ (► **Abb. 2**).

## Diagnostik

In der Prämenopause wird hauptsächlich über den Speicheltest diagnostiziert. Die Hormonbestimmung im Speichel bietet uns die Möglichkeit, in die Menge der ungebundenen, aktiven Hormone zu schauen und damit einen Blick in die Verhältnisse „vor der Zelle“ zu bekommen. Der Extrazellulärraum im Sinne Pischingers bildet sich von allen diagnostischen Möglichkeiten am ehesten im Kapillarblut



► **Abb. 2** Androgendefizitsyndrom der Frau. Quelle: Marianne Krug



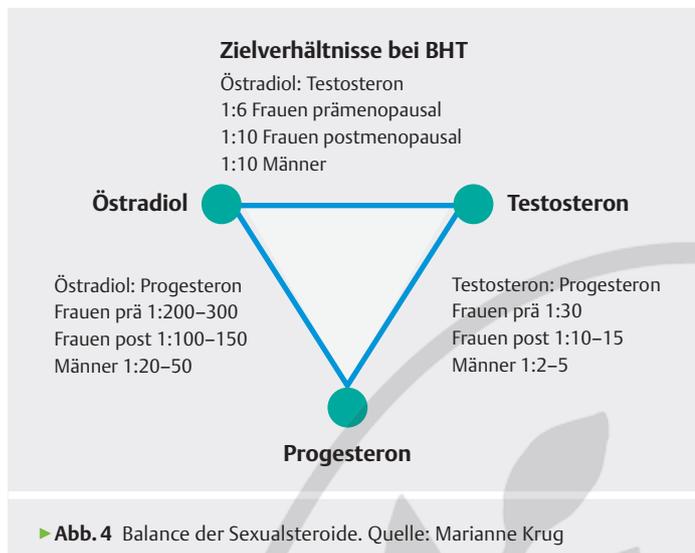
► **Abb. 3** Verhältnis von Östradiol zu Progesteron sowie zu Testosteron. Quelle: Marianne Krug

und im Speichel ab. So können die Verhältnisse potenzieller Hormonwirkungen untereinander in Beziehung gesetzt werden. Diese Möglichkeit besteht nicht bei der Bestimmung der Gesamthormone im Serum, da hier die Wirkung auf die Zelle durch unterschiedlichste Eiweißbindungen (= Inaktivierung) verfälscht ist. Über die Feststellung von absoluten Hormonmangelzuständen hinaus besteht im Speicheltest die Möglichkeit, relative Hormonmängel zu diagnostizieren. In der Prämenopause ist das Verhältnis von Östradiol zu Progesteron und von Östradiol zu Testosteron von besonderer Wichtigkeit (► **Abb. 3**).

## Therapie

Während sich die konventionelle Behandlung prämenopausaler Beschwerden auf vermeintliche „Zyklusnormalisierung“ oder symptomatische „Behandlung“ des PMS durch Verordnung von oralen Kontrazeptiva beschränkt, eröffnet die bioidente Hormontherapie (BHT) das neue Feld der Hormonbalancierung.

Hier sei ein Ausflug erlaubt in die verwirrende Terminologie der Endokrinologie. Konventionell-medizinisch gibt es den Begriff der Gestagene, definiert als die Gruppe aller



progesteronähnlicher Substanzen. Die Unterscheidung zwischen Progesteron, dem einzigen wirklichen „Hormon“ dieser Gruppe, und den synthetischen Progesteronabkömmlingen wird nicht gemacht und führt irritierenderweise dazu, dass die Symptome eines Progesteronmangels durch Gestagene (z. B. orale Kontrazeptiva) behandelt werden. Eine Unterscheidung zwischen dem körpereigenen Produkt Progesteron und der Gruppe der Gestagene (synthetische Produkte, die in den Hormonhaushalt eingreifen) fällt bis heute Fachgremien, Wissenschaftlern und Therapeuten schwer. Dies umso mehr, als das Progesteron in die Gruppe der Gestagene (die Gruppe aller „progesteronähnlicher“ Substanzen) in nicht angemessener Weise subsumiert wird. Die sehr viel weiterreichenden wohltuenden Wirkungen des Progesterons waren und sind nicht im Blick. Dies führt dazu, dass Progesteronmangelzustände als „Gestagenmangelzustände“ missverstanden und beschrieben werden und vermeintlich folgerichtig durch Gestagenzufuhr (in der Prämenopause durch orale Kontrazeptiva) behandelt werden.

Leider führt jedoch eine Gestagengabe über die Absenkung des Stimulationshormons LH zu einem weiteren Absinken der körpereigenen Progesteron- und zusätzlich Testosteronproduktion. Weder die konventionelle Gynäkologie noch gynäkologische Endokrinologie noch Endokrinologie hat die Diagnose „Androgendefizitsyndrom der Frau“ in den Alltag integriert. Es hat im Gegenteil den Anschein, dass diese medizinischen Fächer Androgene nur im Überschuss kennen und behandeln.

### Bioidente Hormontherapie

Unter dem Begriff „bioidentisches Hormon“ ist zu verstehen, dass ein solches Produkt in Molekülstruktur und Rezeptorverhalten identisch ist mit dem vom menschlichen Körper hergestellten Hormon. Weder der Körper noch ein Labor kann es vom endogen hergestellten Hormon unterscheiden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass ein gesunder Organismus alle Mechanismen zur Verfügung

stellt, die für die Wirkung und Abbau des wirkenden Moleküls zur Verfügung stehen. Deshalb ist die Frage nach Nebenwirkungen falsch gestellt. Man kann von „Überdosierungsfolgen“ oder von „Mangelsituationen“ reden, doch in physiologischem Ablauf und Dosierung hat die Substitution dieser Hormone bei einem gesunden Menschen keine Nebenwirkungen – die richtige Indikation vorausgesetzt. Jede Zelle „kennt“ die Substanz und baut sie in die dafür vorgesehenen Abläufe ein. Im Gegensatz dazu ist bei jeder Substanz, die dem Organismus unbekannt ist (z. B. durch synthetische Veränderung der biologischen Vorlage wie bei den Gestagenen), mit Nebenwirkungen zu rechnen. Häufig kommt dies durch veränderte Rezeptorenbindung und -affinität zustande. Wissenschaftliche Belege stehen dafür ausreichend zur Verfügung [4]. Für einen Blick auf die Nebenwirkungen von Gestagenen sei auf den Beipackzettel eines beliebigen oralen Kontrazeptivums verwiesen [2].

Wenn das Befinden der Patientin deutlich auf einen Progesteronmangel weist und der Befund im Speicheltest einen mindestens relativen Progesteronmangel zeigt, dann ist der Weg frei für einen Hormonausgleich durch bioidente Substitution der fehlenden Hormone. In der Phase ist dies, wie oben erläutert, hauptsächlich Progesteron. Bei zusätzlichen Erschöpfungssymptomen kommt noch DHEA und/oder Testosteron hinzu. Östradiol spielt in der bioidenten Hormontherapie in der Prämenopause im Allgemeinen keine Rolle, solange noch regelmäßige Menstruationen bestehen und das Ovar suffizient arbeitet.

### NUR ÖSTRADIOL UND PROGESTERON?

Die Nichtbeachtung der Androgene führt zum **Androgendefizitsyndrom** der Frau:

- Minderung des allgemeinen Wohlbefindens
- Depression
- verminderte Energie, Fatigue
- Schlaflosigkeit
- vasomotorische Symptome (Hitzewallungen)
- Kopfschmerzen
- Minderung des sexuellen Begehrens, der sexuellen Rezeptivität, der Erregung, des Orgasmus
- Abnahme oder Verlust der Schambehaarung
- Abnahme der Knochen- und Muskelmasse

Die Behandlung findet in dieser Phase idealerweise durch transdermale Applikation des Progesterons statt. Eine gute durchschnittliche Tagesdosierung liegt bei 30 mg, die man mit 1 g eines 3%igen Progesterongels erreicht. Die Patientin appliziert das Gel „zyklisch“ auf beliebige Körperstellen. Im Praxisalltag hat sich eine Zufuhr vom 11. Zyklustag bis zum Eintritt der nächsten Menstruation bewährt. Sollten die geklagten Beschwerden darunter nicht verschwinden, sind Dosiserhöhungen auf 2 g Gel oder mehr möglich.

Schlafstörungen sowie Angst- und Panikstörungen sind hingegen klare Indikationen für die orale Zufuhr des Progesterons. Hier wird die Leberpassage absichtlich benutzt, um den Metaboliten Allopreganon zu bilden. Dieser wirkt synergistisch zum Progesteron schlaffördernd und angstlösend.

Bei Zeichen des Androgendefizits und relativem oder absolutem Mangel im Speicheltest wird dieser Mangel ebenfalls bioidentisch aufgefüllt. Das wichtigste Androgen in dieser Phase ist das DHEA. Der Ersatz kann durch transdermale oder orale Substitution erfolgen.

### BEISPIEL

#### Bioidente Hormontherapie der Prämenopause

Rp.

Progesteron 3% 100 g Gel

S.: 1 g Gel vom Zyklustag 11 bis zur nächsten Menstruation auf beliebige Körperstellen auftragen

DHEA 15 mg 100 Kps

S.: 1 × 1 Kps früh morgens, Rücksicht auf Nahrungsaufnahme nicht erforderlich

## Perimenopause

Im medianen Alter von 47 Jahren zeigen Patientinnen durch „übersprungene“ Menstruationen eine abnehmende Ovarreserve und den Eintritt in die Perimenopause an.

### Klinik

In dieser Phase am Ende der Fertilität klagen die Patientinnen über Herzpalpitationen, depressive Verstimmungen oder auch erste prämenstruelle Hitzewallungen. Im medianen Alter von 49 Jahren setzt die Menstruation über Monate aus und findet nur noch gelegentlich statt. Im Mittel im 50. Lebensjahr sistieren dann alle Menstruationen. Die klinische Definition von Menopause ist: 1 Jahr Amenorrhö. Biochemisch beschreibt man diese Phase als **akuten** Östradiolmangel – in Abgrenzung zum **chronischen** Östradiolmangel in der Postmenopause. Hier treten bei 70 % der Frauen typische vegetative und vasomotorische Dysbalancen in der hypothalamisch-hypophysären-ovariellen Kommunikation auf, die als klimakterische Entzugssymptome imponieren: Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Schlafstörungen, Unruhe, Gereiztheit, Stimmungsschwankungen. Hinzu kommen urogenitale Östradiolentzugssymptome wie Scheidentrockenheit, Reizblase, Effluvium.

### Diagnostik

In der konventionellen Medizin der Gynäkologie ist es durchaus etabliert, bei typischen Beschwerden und körperlicher Untersuchung sowie vaginalem Ultraschall auch ohne Labordiagnostik zur Verordnung einer Hormonersatztherapie zu schreiten. Sollten an der Diagnose noch

Zweifel bestehen, so wird hier – in der kassenärztlichen Variante – das 17- $\beta$ -Östradiol und FSH im Serum bestimmt. Ein 2-malig bestimmter Anstieg des Steuerungshormon FSH wird als biochemischer Beweis menopausaler Ovarialinsuffizienz gewertet.

Will man jedoch auch die anderen Hormone betrachten, so stellt sich die Frage: „In welchem Körpersaft wird bestimmt?“ Etabliert ist eine Untersuchung im Serum, nicht hingegen im Speichel. Beim Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden ergeben sich folgende Verhältnisse:

- Serum: Es bilden sich 100 % aller Hormone ab, gebundene und ungebundene. Gebunden liegen etwa 95 % vor, im ungebundenen Zustand etwa 2–5 %. Es ermöglicht den Blick auf die Gesamtsteroid, auf die **glanduläre Produktion**, evtl. vermehrt durch die substituierten bioidenten Hormone.
- Speichel: Es werden ausschließlich die ungebundenen Hormone gefunden – dies sind nur 2–5 % der Gesamthormone. Hier geht der Blick auf die **zelluläre Verfügbarkeit**, unbeeinflusst durch die Menge der Bindungseiweiße. Durch den Blick auf nur 2–5 % der Gesamthormone ist die Aussage über die glanduläre Produktion des Ovars nicht möglich.

In der Perimenopause führt daher eine Serumuntersuchung zum Ziel. Auch bei Kontrolluntersuchungen ist der Blick auf die Gesamtmenge wichtig. Die Serumuntersuchung unterscheidet nicht das Steroid aus der Eigenproduktion von einer bioidentischen Substitution und liefert Aussagen über die zur Verfügung stehende Gesamtmenge. Sinnvoll ist eine Serumuntersuchung der hypophysären Steuerungshormone FSH und LH sowie der ovariellen Hormone Östradiol, Progesteron (nicht 17-OH-Progesteron!), Testosteron und DHEA-S (sulfatierte, stabilere Form des DHEA). Die Erfahrung zeigt sehr große Schwankungen des Östradiolspiegels zwischen den höchsten Werten, die außerhalb einer Schwangerschaft gemessen werden, bis zu den niedrigsten Werten einer Ovarialinsuffizienz. In genauer Korrelation dazu schwanken die FSH-Spiegel. Der Verlust der ovariellen Produktion wird durch „rettende“ physiologische Reaktionen aus der Steuerungsebene beantwortet und ergibt das Vollbild der Wechseljahre.

### Therapie

Ziel einer jeden Hormonersatztherapie (HET; engl. hormone replacement therapy, HRT) ist es, Beschwerdefreiheit der Patientin zu erreichen durch **Ersatz** der fehlenden Hormone. Das therapeutische Ziel in der Perimenopause ist die Hormonsubstitution von Östradiol und Progesteron in die niedrig-physiologische Höhe gesunder Erwachsener.

Für den Start einer HRT wird in den Leitlinien das Zeitfenster vom Sistieren der Menstruation bis zu 10 Jahren danach oder das 60. Lebensjahr genannt.

## Geschichte der Hormonersatztherapie (HRT)

Zum besseren Verständnis ist ein Ausflug in die Geschichte der HRT angebracht: In den USA kam bereits 1949 das Präparat Premarin (in Deutschland Presomen) auf den Markt. Es war das erste sog. konjugierte equine Östrogen. Konjugierte Östrogene imitieren die Wirkung des weiblichen Östrogens am Östrogenrezeptor und bestehen vorwiegend aus Östron, Östronsulfat sowie einer großen Anzahl teils unbekannter hormonähnlicher Substanzen. Sie werden aus dem Urin von trächtigen Pferdewestmännchen gewonnen. Man könnte sagen, es ist ein bioidentisches Östrogen für Stuten, nicht aber für Frauen.

Bald gab es einen regelrechten Run auf dieses Medikament, denn es stellte sich als äußerst wirksam heraus, um die beschriebenen menopausalen Beschwerden (vor allem Depressionen) zu behandeln. Schon wenige Jahre später stellte sich heraus, dass die alleinige Verabreichung eines Östrogens die Inzidenz des Endometriumkarzinoms vervielfacht. Rückwirkend ist dies sehr verständlich, denn Östrogen hat eine ausgeprägte proliferative Wirkung auf das Endometrium. So kommt es zu einem unkontrollierbaren Wachstum des Endometriums bis hin zu maligner Entartung. Im natürlichen Körperablauf bei hoher endogener Östrogenausschüttung gibt es den Gegenspieler – Progesteron (Gelbkörperhormon). Dies ist in der Lage, die durch Östrogen induzierten Wachstumsprozesse zu antagonisieren und das Endometrium durch sekretorische Umwandlung vor Hyper- und Neoplasie zu schützen. Dieses Prinzip wurde in den Anfängen der HRT (also der exogenen Zufuhr von Östrogenen) schlicht außer Acht gelassen – mit den fatalen Folgen des Anstiegs der Endometriumkarzinome.

In den 1950er Jahren startete die pharmazeutische Entwicklung der Gestagene als Gegenspieler des konjugierten Östrogens. Über die Gründe, warum zu diesem historischen Zeitpunkt nicht das körpereigene Progesteron verwendet wurde, kann man nur spekulieren. Progesteron als körpereigener Stoff ist nicht patentierbar. War die Patentierbarkeit synthetischer „progesteronähnlicher“ Pharmaka das vordringliche Ziel? Da die Einführung der Gestagene dem Endometriumschutz diente, war es nur folgerichtig, dass man sie nur bei Frauen mit vorhandenem Uterus anwendete. Hysterektomierten Frauen wurde – und wird bis heute! – ausschließlich Östrogen verordnet. Den Gestagenen werden verschiedene Risiken zugeschrieben, und es wird erwogen, sie ganz aus der Hormonersatztherapie zu streichen. Aufschluss darüber ergab die Neubewertung der großen WHI-Studie aus dem Jahr 2016 [13]. Eindeutig geht daraus hervor, dass die Nebenwirkungen, die zu der verbreiteten Verteufelung jeder Hormonersatztherapie führten, auf die Zufuhr der Gestagene zurückzuführen sind [2]. Die fatalen Folgen vom Nichtbeachten des Progesterons und den missbrauchten Begriff der Gestagene wurden bereits beschrieben. Bis heute resultiert daraus, dass Gestagene nur in ihrer Funktion als Endometriumschutz angesehen werden. Völlig aus dem Blick geraten

sind die weitreichenden Wirkungen des physiologischen Progesterons darüber hinaus – wie die angstlösende, beruhigende, schlaffördernde und spasmolytische Wirkung.

## HRT heute

Heute sind auch in der konventionellen HRT das physiologische, bioidente (!) 17- $\beta$ -Estradiol und bioidentes Progesteron die erste Wahl. Genauer gesagt ist der heutige „Goldstandard“ die transdermale Zufuhr von 17- $\beta$ -Estradiol (bioidentes Östradiol) und orale Zufuhr des mikronisierten bioidenten Progesterons. Dafür stehen ausreichend Fertigpräparate zur Verfügung (Östradiol: z. B. Gynokadin, Sisare, Lenzetto; orales Progesteron: z. B. Progestan, Utrogest, Famenita). Diese Präparate sind alle bioidentisch (!). Als Problem stellt sich der Beipackzettel heraus. Wie bereits erwähnt, wird in der konventionellen Medizin natürliches Progesteron in unangemessener Weise unter die Gestagene subsumiert. Dieser Fehler setzt sich fort in der Gesetzgebung, die für alle Hersteller von „Gestagenen“ vorschreibt, im Beipackzettel alle Nebenwirkung der gesamten Gestagengruppe aufzuführen. Die Folge: Die Beipackzettel der erwähnten Progesteronfertigprodukte zur oralen Anwendung enthalten sämtliche Nebenwirkungen der gesamten Gestagengruppe, während die Produkte bioidentes Progesteron enthalten.

Eine weitere Möglichkeit der Arbeit mit bioidentischen Hormonen ist die Individualrezeptur. Hierdurch wird die HRT bereichert um die Möglichkeit sehr individueller Dosierungen bei empfindlichen Patientinnen, durch die Wahl anderer Applikationsformen wie beim Beispiel der transdermalen Progesteronzufuhr und die Möglichkeit, individuelle Kombinationen zu rezeptieren.

In der Perimenopause ist der weibliche Organismus noch an die hohen Östradiolwerte der fertilen Phase gewöhnt. Der akute Östradiolentzug und der bereits 10–15 Jahre bestehende „chronische“ Progesteronmangel werden durch bioidente Hormone ersetzt. Der Beginn mit Östradiol (0,5 mg Tagesdosis, transdermal appliziert) reicht bei vielen Frauen bereits zur Beschwerdefreiheit. Wenn nicht, dann sind Erhöhungen auf 1 mg Tagesdosis durchaus möglich, ohne Nebenwirkungen fürchten zu müssen. Als Fertigarzneimittel bietet z. B. Gynokadin mit einem Hub 0,6 mg bioidentes Östradiol in 1 g Dosiergel. Bei einer Individualrezeptur ist 1 g einer 0,06%igen Zubereitung äquivalent. Zum Endometriumschutz kommt Progesteron 100 mg oral oder vaginal hinzu (als Fertigarznei z. B. Famenita 100, Utrogst 100, Progestan). Je deutlicher Schlafstörung und/oder Angststörungen anamnestisch geäußert werden, desto sinnvoller ist der orale Einsatz. Die transdermale Zufuhr des Progesterons bietet zumindest nach den derzeitigen Leitlinien keinen ausreichenden Schutz des Endometriums bei konventioneller HRT.

Es gibt 2 grundsätzliche Richtungen zur Progesterontherapie in der Perimenopause: Die eine bevorzugt eine zyklus-

imitierende Gabe an 14 Tagen pro Kalendermonat – hier wäre Progesteron 200 mg die richtige Dosis. Diese Anwendung empfiehlt sich für Frauen, die möglichst lange menstruieren möchten. Die andere empfiehlt die kontinuierliche Gabe mit Progesteron 100 mg. Die Studienlage gibt keine Priorisierung der einen oder anderen Richtung her. Im Hinblick auf die weitreichenden Wirkungen des Progesterons über den Endometriumschutz hinaus ist die kontinuierliche Gabe zielführender, vor allem bei Schlafstörungen. Zur klassischen HRT gehören noch die Berücksichtigung vaginaler Trockenheit und ihre Therapie mit topisch angewendetem Estriol als Gel oder Vaginalsupp.

Die Besonderheit der bioidenten Hormontherapie (BHT) im Gegensatz zur klassischen HRT bioidentischer Art ist die Berücksichtigung der androgenen Hormonachse. Ein Grundpfeiler der BHT ist der Ersatz aller fehlenden Hormone und schließt die Androgene DHEA und Testosteron mit ein. Je nach klinischen Angaben und Laborbefund werden die fehlenden Androgene ersetzt. So kommt bei Erschöpfungssymptomen und niedrigem DHEA-Spiegel DHEA oral oder transdermal zum Einsatz (s. Prämenopause). Ausgeprägte Libidostörungen und/oder laborchemischer Testosteronmangel erfordern Testosteron als Vaginalzubereitung zum Auftragen auf das äußere Genitale. Als Beispiel sei hier eine Verordnung von Testosteron 0,2% Gel, täglich 1 g Gel, genannt. Eleganterweise kann dann auch die DHEA-Substitution gleich mit vaginal erfolgen – dies ergibt zusätzlich eine Synergie für die Restitutio ad integrum (!) der Vaginalatrophie.

Die Therapie wird nach 3 Monaten nach Befinden und laborchemischem Befund kontrolliert und ggf. angepasst. Nach 1–2 Jahren Therapie kann man die Östradioldosis versuchen zu senken. Richtschnur ist das gleichbleibende Wohlbefinden.

### BEISPIEL

#### Bioidente Hormontherapie der Perimenopause

Rp.

Östradiol 0,06% 100 g Gel

S.: tgl. 1 g Gel auftragen auf Bauch oder Innenseite der Oberschenkel

Progesteron 100 mg Kps 100 Stück

S.: jeden Abend 1 Kps vor dem Schlafengehen

DHEA 15 mg Kps 100 Stück

S.: tgl. früh morgens 1 Kps

Estriol 0,1% + DHEA 1% + Testosteron 0,2% in 100 g Vaginalgel

S.: tgl. 1 g Gel auf das äußere Genitale auftragen

## Postmenopause

Nach etwa 2–7 Jahren sistieren die Beschwerden und viele Frauen sagen dann: „Ich glaube, ich bin durch.“ Dieser häufig geäußerte Satz impliziert unbewusst die Vorstellung, aus einem Plateau kommend durch ein tiefes Tal zu gehen und anschließend wieder zum Plateau zurückzukehren. Doch was passiert wirklich? In Wahrheit bezeichnet dieser Zeitabschnitt zwar das Ende der Perimenopause, doch die Hormonspiegel steigen keineswegs an, sondern verringern sich immer mehr, da das produzierende Organ, das Ovar, vollständig atrophiert.

Woher kommt dann die Besserung der dramatischen Symptome? Es handelt sich um eine phänomenale Adaptationsleistung des Körpers. Der weibliche Körper gewöhnt sich an die letztlich miserablen Hormonspiegel, die sich bis zum Tod nicht mehr bessern. Diesen Lebensabschnitt nennen wir Postmenopause. Er ist klinisch gekennzeichnet durch das Verschwinden der perimenopausalen Symptome und zunehmenden Zeichen des chronischen Mangels an Östradiol, Progesteron, Testosteron und DHEA. Die Symptome setzen sich zusammen aus den Zeichen von Organatrophien, da das hormonelle Gerüst für die Beibehaltung der Strukturen fehlt: Osteoporose, Muskelatrophien bis zur Sarkopenie, Haarausfall, Atrophie von Haut und Schleimhäuten und Arthrosen verschiedenster Gelenke, koronare Herzkrankheit, Hypertonus, Gewichtszunahme, Änderung der Körperformation, anhaltende depressive Verstimmungen, Demenz. Die Summe der Erkrankungen wird „nicht ansteckende chronische Erkrankungen des Alters“ genannt. Neben den angeführten Erkrankungen zählt z. B. auch die Häufung der Malignome im Alter.

Gemäß deutscher Leitlinien ist eine Fortführung der HRT zwar bis zum völligen Verschwinden menopausaler Beschwerden erlaubt, auch (weit) über das 60. Lebensjahr hinaus, doch gehört eine HRT bei symptomfreien Frauen zur Prävention nicht in den Leistungsumfang von Krankenkassen und Privatversicherungen. Es ist also alle Kunst gefragt, in der Phase der Postmenopause die Symptome darzustellen – hier beginnt die wertvolle Aufgabe der Krankheitsprävention, des hormonellen Anti-Aging [13].

Manson und Kaunitz zeigen in ihrer Arbeit [13] eindrücklich, wie positiv sich eine – wie auch immer geartete – HRT gegenüber Placebo auf Osteoporose, Frakturen, Diabetes, Karzinomhäufigkeit und sogar allgemeine Sterblichkeit auswirkt. Daher ist eine Weiterführung der Substitution von Östradiol, Progesteron und Androgenen auch in der Postmenopause zu empfehlen. Die Patientinnen sollten ausführlich über diese segensreichen Wirkungen aufgeklärt werden, und dass die Behandlung in der Postmenopause einen „Off-Label-Use“ der Hormone darstellt. Über die Mindestdosierungen, die für diese Wirkungen erforderlich sind, ist noch wenig bekannt und weitere Studien sind dringend erforderlich. Dennoch scheint eine Dosisanpassung nach unten gegenüber den Dosen in der Peri-

menopause angemessen. Eine Low-Dose-Östrogen-therapie strebt Spiegel von ca. 30–50 pg/ml an und arbeitet mit 0,3–0,6 mg Östradiol Tagesmenge. Für eine Ultra-Low-Dose-Östradioltherapie mit 0,014 mg Östradiol Tagesdosis ist eine Verbesserung des Knochenmetabolismus bewiesen – und das ohne Risiko einer Endometriumhyperplasie [14]. Das bedeutet: Die Progesteronmenge zum Endometriumschutz in der Postmenopause ist abhängig von der Östradioldosis einerseits und von geäußerten Beschwerden (z. B. Schlafstörungen) andererseits.

### BEISPIEL

#### Bioidente Hormontherapie in der Postmenopause

Rp.

Östradiol 0,03 % Gel

S.: tgl. 1 g Gel auftragen auf Bauch oder Innenseite der Oberschenkel

Progesteron 80–100 mg oral z. B. bei Schlafstörungen

DHEA 15 mg Kps, 1 × 1 Kps morgens

Bei Beschwerden urogenital:

Estriol 0,1 % + DHEA 1 % Vaginalgel

S.: 1 g 2 × wöchentlich auftragen

Wenn Frauen unter der postmenopausalen BHT beschwerdefrei sind, die Laborkontrollen keine Abweichungen zu niedrig-physiologischen Normwerten einer gesunden Erwachsenen zeigen und das Endometrium regelmäßig durch Vaginalsonografie kontrolliert wird, dann spricht nichts gegen eine Fortführung aus präventiver Sicht.

### Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

### Autorin



#### Marianne Krug

Marianne Krug ist Ärztin für Allgemeinmedizin und praktiziert seit 1982 in eigener Praxis für ganzheitliche Medizin u. a. Akupunktur, Neuraltherapie, Homöopathie, HOT, mikrobiologische Therapie, Heilfasten, biolog. Krebstherapie, orthomolekulare Therapie,

systemische Therapie, Tai-Chi und Lachyoga.

Seit 2000 Konzentration auf die Natürliche Hormonersatztherapie; 2001 Gründung der Akana-Akademie als Plattform für Vorträge zur Naturheilkunde; 2018 Gründung eines Ausbildungsgangs zum Hormoncoach an der Akana-Hormonakademie.

### Korrespondenzadresse

#### Marianne Krug

Große Eschenheimer Str. 9

60313 Frankfurt a. M.

Deutschland

E-Mail: mk@mariannekrug.de

### Literatur

- [1] Asi N, Mohammed K, Haydour Q et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2016; 5(1): 121
- [2] Beipackzetteln. Yasmin – Beipackzettel. Im Internet: <https://beipackzetteln.de/yasmin#collection-4>; Stand: 05.03.2022
- [3] Bluming A, Tavris C. Östrogen! Warum eine Hormonersatztherapie in den Wechseljahren die Gesundheit von Frauen verbessert und ihr Leben verlängert – ohne das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. *Kirchzarten: VAK*; 2019
- [4] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1): 103–111
- [5] Gompel A, Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric* 2018; 21: 326–332
- [6] Hertoghe T. *The Hormone Handbook*. International Medical Books; 2010
- [7] Lee JR, Hopkins V. Dr. John Lee's *Hormone Balance made simple*. Little Brown and Company; 2006
- [8] Römmler A. *Hormone. Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde*. Stuttgart: Thieme; 2014
- [9] Schmiedel V, Augustin M. *Leitfaden Naturheilkunde*. 7. Aufl. München: Urban & Fischer; 2017: 785–793
- [10] Stossier H, Stossier G. *Praxishandbuch Orthomolekularmedizin*. Wien: Verlagshaus der Ärzte; 2020
- [11] Stute P. *HRT – aktuelle Datenlage zu Nutzen und Risiken*. Webinar; 2018
- [12] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–333
- [13] Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016; 374(9): 803–806
- [14] NN. Östrogenpflaster ultraniedrig dosiert. *Gynecol Tribune* 2004; 5: 15

### Bibliografie

EHK 2022; 71: 89–96

DOI 10.1055/a-1718-1360

ISSN 0014-0082

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart Germany