

„Genitourinary syndrome of the menopause“

Therapieoption bei vulvovaginaler Atrophie: intravaginale DHEA-Gabe

Maximilian Franz

Etwa die Hälfte aller Frauen leidet in der Postmenopause unter den Symptomen des seit 2014 neu definierten „genitourinary syndrome of the menopause“ (GSM), das neben der vulvovaginalen Atrophie auch die durch den Hormonabfall entstehenden Symptome der harnableitenden Wege umfasst. Eine neue Therapieoption ist die intravaginale Gabe von Dehydroepiandrosteron (DHEA).

Das GSM ist ein Symptomkomplex, der eine Reihe von postmenopausalen Symptomen der Vulva, Vagina und der unteren harnableitenden Wege umfasst [1]. Die bis dahin verwendeten Bezeichnungen vulvovaginale Atrophie (VVA) und atrophische Kolpitis wurden von zwei führenden Fachgesellschaften, der International Society for the Study of Women's Sexual Health

(ISSWSH) und der North American Menopause Society (NAMS), in einem Konsensus-Statement als zu wenig umfassend empfunden und in die neue Terminologie GSM eingegliedert. Dieser neue Begriff umfasst alle urogenitalen Symptome, die durch den Östrogenabfall in der Menopause verursacht werden, wie Veränderungen der Labien, Introitus, Vagina, Urethra und Blase, die etwa 50 % aller Frauen in der Menopause betreffen. Neben den Symptomen der VVA sind vor allem auch die Dranginkontinenz, Belastungsinkontinenz und Bakteriurie typische urogynäkologische Symptome des GSM [2].

Eine frühzeitige Therapie kann helfen, Symptome wie Juckreiz, Trockenheit und Dyspareunie, aber auch Belastungs- und Dranginkontinenz zu lindern und so langfristig die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu erhalten.

GSM und VVA: unterdiagnostiziert und häufig untherapiert

Mitunter ursächlich dafür, dass GSM und VVA häufig undiagnostiziert und somit auch unbehandelt bleiben, ist eine in Anbetracht der hohen Prävalenz vergleichsweise geringe Aufmerksamkeit und Wahrnehmung der Themen. Dies gilt sowohl für Patientinnen als auch Ärztinnen und Ärzte und kann ein Grund sein für die ausgesprochen niedrige

Behandlungsrate. Denn häufig sprechen Patientinnen die Symptome der VVA beim Besuch in der Frauenarztpraxis nicht an – unter anderem, weil sie annehmen, diese Beschwerden seien eine normale Alterserscheinung, mit der sie leben müssten [3].

Die positive Wirkung von lokalen Östrogenen nicht nur auf die Symptome der VVA, sondern auch auf die Drang- und Stressinkontinenz sind weniger bekannt. In der aktuellen Leitlinie der DGGG wird dieses Thema ausführlich und evidenzbasiert besprochen [4]: Eine lokale Östrogentherapie kann bei postmenopausalen Frauen sowohl eine Drang- als auch Belastungsinkontinenz verbessern und in beiden Fällen angeboten werden.

Darüber hinaus sollte Frauen mit chronisch-rezidivierenden Harnwegsinfekten in der Menopause vor Beginn einer Langzeitantibiose ebenfalls eine lokale Östrogentherapie angeboten werden. Im Gegensatz zur lokalen Therapie kann interessanterweise eine systemische Therapie mit Östrogenen und Gestagenen sowohl eine Drang- als auch eine Belastungsinkontinenz verschlechtern, wobei eine Östrogen-Monotherapie die Symptome wiederum verbessert.

Weitere Gründe, warum GSM-Symptome oft untherapiert bleiben, sind Angst vor Nebenwirkungen einer hormonellen Therapie oder bestehende Kontraindikationen für die Verwendung von Östrogenen [3, 5].

Ätiologie

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind die Ovarien Hauptquelle für Östradiol. Das von diesen sezernierte Östradiol gelangt über den Blutstrom in das Zielgewebe und entfaltet dort seine Wirkung je nach Vorhandensein entsprechender



© Juanninho / Getty Images / Stock (Symbolbild mit Fotomodel)

Emotionales Wohlbefinden, Selbstwertgefühl und sexuelle Funktion sind bei einer vulvovaginalen Atrophie in Mitleidenschaft gezogen.

Rezeptoren [6, 7]. Nach der Menopause werden in den Ovarien noch eine längere Zeit unter LH-Einfluss Androgene gebildet, die durch Aromatasen zum Beispiel im Fettgewebe in Östrogene umgewandelt werden können. Durch relativ hohe Androgenspiegel und niedrige Östrogenspiegel kommt es bei diesen Frauen zu einer relativen Hyperandrogenämie, die Androgenwirkungen überwiegen die Östrogenwirkungen: Haarverlust und schlechtere Haut sind hierbei klassische Symptome der Wechseljahre.

Kommt es allerdings in der Menopause wie bei einem Teil der Frauen zu einem rapiden Abfall der Androgenproduktion, ist die Situation eine andere: Sexualhormone werden vermehrt von extragonadalen Strukturen gebildet [6]. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Nebennierenrinde: Das von ihr sezernierte Dehydroepiandrosteron (DHEA, auch Prasteron genannt) ist als inaktives Vorläuferhormon postmenopausal die einzige Östrogen- und Androgenquelle [6, 7].

Jedoch sinken die DHEA-Serumspiegel bei Frauen bereits ab einem Alter von 30 Jahren. Im Alter von 50 Jahren ist dieser bereits um circa 60% im Vergleich zum Wert junger Frauen gesunken – nicht zuletzt, weil der Körper über keinen Feedback-Mechanismus verfügt, der dem absinkenden Spiegel eine vermehrte DHEA-Sekretion entgegensetzen könnte [6]. Mit sinkendem DHEA-Spiegel verringert sich auch die periphere Synthese von Östrogenen und Androgenen und die klassischen menopausalen Beschwerden verstärken sich [6, 8].

Androgene und die Aufrechterhaltung einer gesunden Vagina

Studien am Tiermodell unterstreichen die Wichtigkeit von Androgenen für die Funktion und Struktur von urogenitalem Gewebe. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die menschliche (Patho-) Physiologie scheint gerechtfertigt, wie klinische Studien sowie laborchemische Untersuchungen an humanem Gewebe nahelegen [8]. Ausgangspunkt dieser Studien war die klinische Beobachtung, dass postmenopausale Frauen mit höheren Androgenspiegeln seltener von VVA betroffen waren.

Dabei kommen Androgenen verschiedene Aufgaben zu: Sie stimulieren Ner-

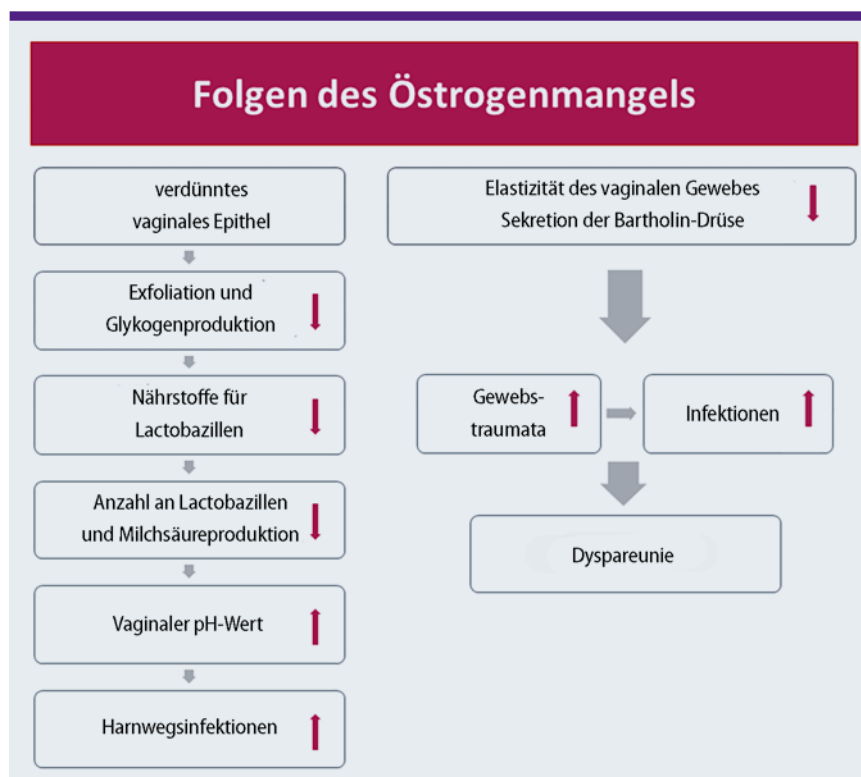


Abb. 1: Entstehungskaskade der vulvovaginalen Athrophie infolge des Östrogenmangels [mod. nach Nauvoma I et al. Int J Women Health 2018;10:387–95]

venendigungen in der Vagina. So wird beispielsweise die epitheliale Muzin-Produktion von Epithelzellen gesteuert. Hinzu kommt – wie am Rattenmodell gezeigt werden konnte – dass Testosteron die Vaginalwandkontraktilität unabhängig von Östradiol moduliert [8].

Die Bedeutung von Östrogenen für die Entstehung von VVA und GSM

Neben den Androgenen sind jedoch insbesondere Östrogene von entscheidender Bedeutung in der Entstehung – und damit letztlich auch der Therapie – der VVA und des GSM (Abb. 1) [6]. 17β-Östradiol hemmt die Bindegewebsproliferation. Zudem fördert es die vulvovaginale Elastizität, indem es die Fragmentierung von Elastin sowie die Hyalinisierung von Kollagen hemmt [9]. Dies kann erklären, wie (post-)menopausal abgesunkene Östradiol-Spiegel mit ursächlich für die VVA sein können.

Hinzu kommt, dass Östrogene die Glykogenproduktion im Vaginalepithel stimulieren [9]. Glykogen ist insofern von Bedeutung für die Vaginalschleim-

haut, als dass es, einmal in das Lumen abgegeben, zu Glukose hydrolysiert und im Anschluss von Laktobakterien in Milchsäure umgewandelt wird. Dieser Prozess ist wichtig für die Aufrechterhaltung eines sauren pH-Werts [9]. Liegen also weniger Östrogene vor, verändert sich die vaginale Flora und damit der pH-Wert – ein weiterer Faktor in der Entstehung von VVA und GSM.

Symptomatik des GSM – chronisch, progredient und vielschichtig

Wie machen sich diese Veränderungen auf hormoneller und damit letztlich auch zellulärer Ebene im Alltag bemerkbar? Nicht bei allen Frauen führt der Östradiolabfall zu Symptomen. Treten jedoch Beschwerden auf, sind diese vielfältiger Natur: Sie können vaginale Trockenheit, Juckreiz, Veränderungen der Harnfrequenz (v. a. Dranginkontinenz) sowie Dyspareunie und mit ihr eine Verringerung des sexuellen Antriebs umfassen (Tab. 1) [10]. Da das GSM chronisch progredient ist, bleiben diese Symptome in der Regel bestehen und nehmen im

Tab. 1: Das „genitourinary syndrome of the menopause“ – Symptome und klinisches Bild

Symptom	Klinisches Bild
Genitale Trockenheit	Verminderte Elastizität
Verminderte Lubrifikation	Verminderte Feuchtigkeit
Dyspareunie	Verkleinerung der Labia minora
Postkoitale Blutung	Erythem
Irritationen, Brennen, Juckreiz von Vulva oder Vagina	Verlust der Rugae
Dysurie	Empfindliches und verletzliches Gewebe, Fissuren, Petechien
Vermehrter Harndrang	Retraktion des Introitus
Urge-Symptomatik	Vermehrte Harnwegsinfekte

Gegensatz zu anderen Menopause-assoziierten Beschwerden zu – insbesondere wenn trotz mitunter immensem Leidensdruck keine Therapie erfolgt.

Patientinnen-Alltag mit Atrophie – GSM beeinflusst Lebensqualität

Die Angaben zur Prävalenz der VVA und GSM variieren je nach Quelle, es ist aber davon auszugehen, dass etwa 40–50% aller Frauen nach der Menopause betroffen sind [5, 11]. Dennoch nimmt nur etwa ein Viertel dieser Frauen in westlichen Industrienationen medizinische Hilfe zur Behandlung in Anspruch [5]. Mögliche Gründe für das „stille Leiden“ zahlreicher Frauen sind unter anderem sozio-kultureller Natur und Hemmungen, dieses Thema offen zu kommunizieren. In Teilen lässt sich diese Zurückhaltung womöglich auch durch Vorbehalte gegenüber der Hormonersatztherapie und damit genereller Ablehnung von hormonbasierten Therapien begründen [5].

Daher ist eine Aufklärung über die Option einer lokalen Behandlung der Symptome des GSM mit lokal applizierten Hormonen mit nur geringer systemischer Wirkung von großer Wichtigkeit. Denn eine Therapie kann helfen, die signifikant durch GSM-Symptome beeinträchtigte Lebensqualität (QoL) zu verbessern. Dass die VVA im Speziellen oft mit einem großen Leidensdruck einhergeht, zeigten unter anderem Untersuchungen auf Basis von QoL-Fragebögen. Vor allem emotionales Wohlbefinden, Selbstwertgefühl und Körperbild sowie die sexuelle Funktion zeigten sich bei Vorlie-

gen einer symptomatischen VVA als stark negativ beeinflusst [12]. Diese klinisch relevanten QoL-Einbußen sind mit denen bei anderen schwerwiegenden chronischen Erkrankungen wie Asthma, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen oder Arthritis vergleichbar [13].

VVA im klinischen Alltag – Anmerkungen zur Diagnostik

Neben den typischen klinischen Beschwerden, die von Patientinnen subjektiv beschrieben werden können, ist für eine sichere Diagnosestellung eine vaginale Untersuchung unerlässlich. Hierbei zeigt sich vor allem ein atrophisches, dünnes und blasses Epithel. Zudem können schon durch leichte Traumatisierung des Gewebes petechiale Blutungen entstehen [14]. Objektiv lassen sich zudem bei VVA eine verringerte Epitheldicke, epitheliale Blässe, Verkürzung der Vagina, verringerte Elastizität der Vaginalwände, Verringerung der Schambehaarung, Verkleinerung des Scheidendurchmessers, Schrumpfung der Schamlippen, Erhöhung des vaginalen pH-Werts auf 6–7 und der Verlust von vaginalen Rugae nachweisen [1].

Der inspektorische Befund kann durch Labortests gestützt werden. So können Merkmale des Epithels nach Abstrich untersucht werden. Es zeigen sich hierbei in der Regel eine geringe Reifung des vaginalen Epithels (verringertes vaginaler Maturations-Index, VMI) sowie atrophische Abstriche mit oder ohne Entzündung. Auch der vaginale pH-Wert ist mit Werten von > 5,0 pathologisch erhöht [15].

Therapie der VVA und des GSM – Priorität hat QoL-Verbesserung

Die Beschreibung der Einschränkungen, die Frauen im Alltag aufgrund von VVA erfahren können, zeigt, dass ein ausgeprägter Bedarf besteht und damit auch die Wichtigkeit einer effektiven Therapie. Als Therapieziel sollte hierbei eine Symptomlinderung zwecks Verbesserung der QoL gelten. Entsprechende Symptome lassen sich mit Gleitmitteln und Feuchtigkeitscremes lindern. Diese Maßnahmen gelten als Erstlinientherapie, vor allem auch für Frauen, bei denen eine hormonelle Therapie, wie beispielsweise lokale Östrogen-therapie (ET) kontraindiziert ist [4].

Die Wirksamkeit pflanzlicher Produkte und Arzneimittel konnte in klinischen Studien bislang nicht eindeutig belegt werden [16]. Entsprechend kann für sie keine Empfehlung ausgesprochen werden. Niedrig dosierte Östrogen-haltige Arzneimittel können bei lokaler Anwendung in der Regel einen größeren Nutzen bieten als nicht hormonale Interventionen. Die lokale Anwendung ist bei VVA zudem wirksamer als eine systemische orale ET, denn sie kann neben der Symptomlinderung auch das Risiko wiederkehrender Harnwegsinfekte verringern. Hinzu kommt, dass eine lokale ET ein besseres Risikoprofil als eine orale ET aufweist [16].

Als nicht medikamentöse Option besteht die Möglichkeit der Lasertherapie: Eine große Anzahl an Studien konnte eine Symptomlinderung durch eine entsprechende Behandlung zeigen, wobei die meisten Studien aber nur Zeiträume von 6–18 Monaten umfassen. Da die Lasertherapie jedoch nicht wie die lokale Östrogen-therapie im Epithel, sondern in der Lamina propria ihre Wirkung entfaltet, ist sie kein Ersatz für eine Östrogen-therapie, sondern eine vielversprechende Erweiterung der Therapie der Symptome des gesamten GSM. Zur langfristigen Wirkung dieses Verfahrens liegen bisher noch wenige Daten vor [14].

Intravaginales DHEA

Eine vaginale ET kann in Form von Vaginalzäpfchen, Cremes oder Vaginalringen verabreicht werden. Eine neue Form der lokalen endokrinen Therapie mit DHEA (vgl. Infobox) als Wirkstoff wurde nun auch in Deutschland auf den

Infobox: Intrakrine Wirkung des DHEA

Im Laufe der über 500 Millionen Jahre andauernden Evolution des Menschen wurden seine Zellen und Gewebe mit zahlreichen Enzymen zur intrazellulären Umwandlung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) in aktive Sexualhormone ausgestattet. Vor allem bei postmenopausalen Frauen, bei denen aktive Sexualhormone aus dem Vorläuferhormon DHEA synthetisiert werden, ist diese Fähigkeit der Zellen von großer Bedeutung. Denn Androgene wie auch Östrogene spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Vaginalgesundheit. Die Umwandlung und Freisetzung aktiver Geschlechtshormone funktioniert intrakrin – also unabhängig vom Östrogen-Serumspiegel und ohne relevante Freisetzung dieser Hormone in den Blutstrom oder angrenzende Gewebe [6, 8, 9].

Bei einer Therapie mit lokal angewendetem DHEA erfolgt ebenfalls in den Zellen eine Umwandlung des applizierten Prohormons in aktive Androgene und Östrogene durch gewebsspezifische Aromatasen. Die aktiven Geschlechtshormone können so direkt vor Ort ihre Wirkung entfalten. Im Gegensatz zur systemischen Gabe von Östrogenen bleibt so unter anderem der Östrogenspiegel im Endometrium auf einem physiologisch normalen postmenopausalen Niveau. Dies liegt daran, dass den Zellen des Endometriums die notwendigen Aromatasen zur Aktivierung des DHEA fehlen. Ein wünschenswerter Effekt, denn eine Erhöhung des Östrogenspiegels – wie bei einer systemischen Hormontherapie – kann gewebstimulierend wirken und das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen [6].

Markt gebracht. Das entsprechende Suppositorium mit dem Wirkstoff Prasteron ist zur Behandlung von vulvärer und vaginaler Atrophie bei postmenopausalen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Symptomatik zugelassen.

Prasteron ist biochemisch wie biologisch identisch mit endogenem humanen DHEA [17]. Das im Zäpfchen enthaltene DHEA kann dabei helfen, lokal den DHEA-Mangel und mit ihm die zu niedrige Konzentration an aktiven Sexualhormonen im Gewebe abzumildern und so die VVA zu therapieren.

Die Wirksamkeit von Prasteron wurde im Rahmen der Zulassung in zwei 12-wöchigen randomisierten, placebo-kontrollierten, klinischen Studien mit 406 gesunden postmenopausalen Frauen (Alter 40–80 Jahre) mit VVA und moderaten bis starken Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs untersucht [6]. Der Vergleich mit Placebo zeigte eine signifikante Reduktion der Dyspareunie sowie einen Anstieg des vaginalen pH-Werts, des Prozentsatzes der parabasalen Zellen und der oberflächlichen Zellen. Auch der FSFI-Gesamtscore (Female Sexual Function Index) verbesserte sich in der Verumgruppe um 8,85 Einheiten (14,29–23,14) und damit stärker als in der Placebogruppe mit 6,28 Einheiten (14,25–20,53) [18]. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es keine signifikanten

Differenzen. Eine Behandlung mit Prasteron über 52 Wochen führte zudem nicht zu einer Endometriumstimulation oder einem Anstieg der Östradiol- oder Testosteronserumspiegel über normale postmenopausale Spiegel [19, 20].

Zusammenfassung

Die Symptome des GSM und der VVA sind häufig unterdiagnostiziert und bleiben daher zu oft unbehandelt. Wie in der aktuellen Leitlinie der DGGG empfohlen, sollte eine lokale hormonelle Behandlung bei entsprechender Indikation und ohne Kontraindikationen angeboten werden. Neben der Lasertherapie als neuem Therapieansatz ist nun in Deutschland auch erstmalig eine lokale Therapie mit DHEA zugelassen worden, die vielversprechende Studienergebnisse erbrachte.

Literatur

1. Portman DJ et al. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014;10:1063-8
2. Kim HK et al. The recent review of the GSM. *J Menopausal Med* 2015;21(2):65-71
3. Kingsberg SA et al. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *J Sex Med* 2017;14:413-24
4. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventi-

- onen., AWMF Registernummer 015-062, Stand Oktober 2018 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062l_S3_KF_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Intervention_2018-11.pdf, letzter Abruf 22.08.20019
5. Sturdee DW et al. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22
6. Labrie F et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause* 2017;24:702-12
7. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:225-30
8. Traish AM et al. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev* 2018;6:558-71
9. Goldstein I et al. Multidisciplinary overview of vaginal atrophy and associated genitourinary symptoms in postmenopausal women. *Sex Med* 2013;1:44-53
10. Portman DJ et al. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas* 2014;79:349-54
11. Nappi RE et al. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric* 2016; 19:188-97
12. Palacios S et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey: prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* 2018;21:286-91
13. DiBonaventura M et al. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24: 713-22
14. Naumova I et al. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Women Health* 2018; 10: 387-95
15. Weber MA et al. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* 2015;26:15-28
16. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888-902
17. Fachinformation Intrarosa®, Stand März 2019
18. Labrie F et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med* 2015;12:2401-12
19. Labrie F et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas* 2015;81:46-56
20. Portman DJ et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015;22:1289-95



Dr. med. Maximilian Franz
Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe
Menzelstraße 4a
81679 München
E-Mail: mf@gyn-bogenghausen.de