

DANIELA REBHAN, FRANKFURT

Frauenmedizin

Wechseljahre mit und ohne HIV

Die Wechseljahre treffen jede Frau und viele Frauen haben erhebliche Beschwerden. Dennoch werden nur wenige Frauen entsprechend behandelt. Angesichts der älter werdenden Frauen mit HIV ist das auch ein Thema für die HIV-Schwerpunktpraxis.

Etwa die Hälfte aller Menschen mit HIV sind Frauen, in Deutschland leben laut Robert Koch-Institut etwa 11.200 Frauen mit HIV. Angesichts der mittlerweile fast normalen Lebenserwartung von Menschen mit HIV nimmt auch die Zahl der Frauen mit HIV zu, die sich in den Wechseljahren befinden oder sie bereits hinter sich haben.

DEFINITION

Die letzte Regelblutung im Leben einer Frau wird als Menopause bezeichnet. Sie wird definiert, wenn die Frau ihre Periode 12 Monate hintereinander nicht bekommen hat. Durchschnittlich erreicht die Frau die Menopause zwischen dem 51. und 52. Lebensjahr.

Der Zeitabschnitt der hormonellen Umstellung ist das Klimakterium, die Zeit der sogenannten Wechseljahre. Dieser Übergang von regulären Blutungen bis in die Zeit nach Blutungsende, kann sowohl symptomatisch als auch zeitlich ganz unterschiedlich verlaufen. Bei manchen Frauen stoppen die Blutungen symptomfrei, andere spüren schon mehrere Jahre vor der letzten Blutung Veränderungen und haben noch lange über die letzte Blutung hinaus Beschwerden. Außerdem können die Blutungsintervalle lange Zeit irregulär sein. Etwa ein Drittel aller Frauen, die diese Phase durchleben, sind beschwerdefrei, ein Drittel spürt moderate Symptome, ein weiteres Drittel leidet stark.

SYMPTOME

Dadurch, dass die Eierstockfunktion nachlässt, reduziert sich der Östrogenspiegel im Körper. Dies kann unter anderem zu vasomotorischen Beschwerden führen, den sogenannten Hitzewallungen. Diese treten aufgrund eines gestörten Gleichgewichts im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus auf. Sie breiten sich meist vom Brustbein über Hals bis Gesicht und Oberarme aus. Oft treten sie nachts auf und stören damit die Nachtruhe. Hitzewallungen sind das Kardinalsymptom der Wechseljahre, wobei viele Frauen überhaupt keine Hitzewallungen haben. Typischerweise beginnen vasomotorische Beschwerden etwa 1-2 Jahre vor der Menopause und halten durchschnittlich etwa sieben Jahre an.

Häufige Beschwerden in der Zeit der Wechseljahre sind Schlafstörungen, Gelenkschmerzen durch Strukturveränderungen im Kollagen, Palpitationen, psychische Vulnerabilität, Angstzustände und depressive Episoden. Oft sind die Symptome diffus und können manchmal schon auftreten, obwohl die Regelblutung noch regulär ist. Frauen sind oft unvor-

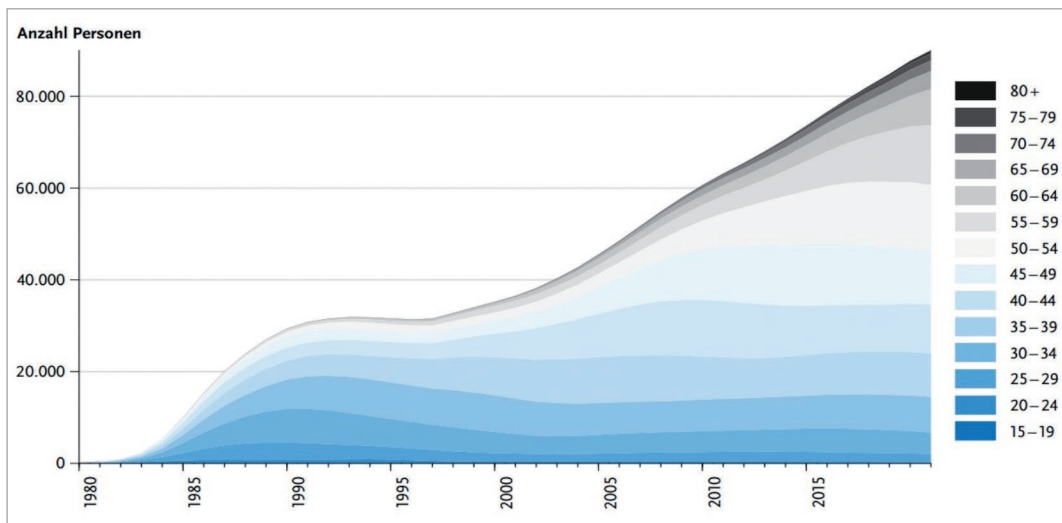


Abb. 1 **Geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV nach 5-Jahres-Altersgruppen (ohne assoziierte und Mutter-Kind-Infektionen) 1980 -2020. Epidemiologisches Bulletin 11/2016**

bereitet und die Symptome werden nicht direkt den Wechseljahren zugeordnet. Es werden Orthopäden, Hausärzte, Psychologen aufgesucht. An den Gynäkologen wird anfangs häufig nicht gedacht. Auch Stoffwechselveränderungen sind für Frauen zum Teil belastend. Durch eine Reduktion des Grundumsatzes in den Wechseljahren nehmen Frauen in dieser Zeit durchschnittlich etwa ein Kilo pro Jahr zu. Östrogen besitzt protektive Effekte für den Knochen und reduziert somit das Risiko für Osteoporose. Es schützt das Herz-Kreislaufsystem und reduziert das Risiko für Colonkarzinom. Es wirkt antiinflammatorisch, reduziert den LDL-Cholesterinspiegel und stabilisiert die Stoffwechselsituation. Vaginal wird die Schleimhaut bei Östrogenmangel atroph verändert. Das Risiko für Vaginalinfekte und Infekte im Urogenitalsystem nimmt zu. Urogenitale Symptome, oft Inkontinenz, treten durch den Östrogenmangel im Beckenboden häufiger auf.

HIV IM SPEZIELLEN

Insgesamt gibt es wenige wissenschaftliche Untersuchungen zu Frauen mit HIV in den Wechseljahren. Einige Daten zeigen aber, dass Frauen mit HIV ausgeprägtere Wechseljahressymptome haben. Das gilt insbesondere für vasomotorische Symptome und psychische Beschwerden wie Depressivität und Angststörungen. Umgekehrt können die Wechseljahre auch zur Verstärkung HIV-assoziiertes Symptome führen. Manche Symptome der Wechseljahre können unerwünschten Wirkungen der antiretroviralen Therapie oder HIV-assoziierten Symptomen ähneln und mit ihnen verwechselt werden. Der Fokus des Therapeuten und der Patientin liegt dann auf der falschen Problematik.

Wechseljahresbeschwerden	Häufigkeit
Vasomotorische Beschwerden: Hitzewallungen, Schweißausbrüche	ca. 50-80%
Gelenk- und Muskelbeschwerden	ca. 60-70%
Schlafstörungen	ca. 40%
Depressive Verstimmung	ca. 25%
Scheidentrockenheit	ca. 30-60%
Urogenitale Beschwerden	ca. 40%
Herz-Kreislaufbeschwerden	ca. 40%

Tab. 1 **Mögliche Symptome in den Wechseljahren**

Frauen mit HIV neigen eher zu Osteoporose als die Allgemeinbevölkerung und haben ein höheres Risiko für Stoffwechselveränderungen wie Hypertriglyceridämie, niedriges High-Density-Lipoprotein-Cholesterin und Insulinresistenz und damit ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, selbst bei wirksamer antiretroviraler Therapie. All dies sind Effekte, die sich in den Wechseljahren durch den Abfall der Östrogene verstärken können.

HIV-RISIKO ERHÖHT

Es gibt Daten, dass postmenopausal das Risiko für eine HIV-Infektion steigt. Dies kann einerseits daran liegen, dass seltener Kondome verwendet werden, da keine kontrazeptive Sicherheit mehr nötig ist. Es liegt aber auch nahe, dass bei Östrogenmangel Erreger leichter durch kleine Verletzungen die atrophe Vaginalschleimhaut passieren können.

THERAPIE DER BESCHWERDEN

Nach Leitlinien soll jeder Frau, die unter Hitzewallungen leidet, eine Hormontherapie angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Dies gilt auch für Frauen mit HIV. Dennoch herrscht aktuell immer noch eine Unterversorgung in der Behandlung der Wechseljahresbeschwerden sowohl in der Allgemeinbevölkerung

und erst recht im Kollektiv der Frauen mit HIV. Nach Daten aus England nutzen nur ca. 10% aller Frauen mit HIV in den Wechseljahren eine Hormonersatztherapie (HormonReplacement-Therapy, HRT). HIV-Behandler und Patienten haben häufig Bedenken wegen Medikamenteninteraktionen. Zudem wird befürchtet, dass HIV-assoziierte Symptome durch eine Hormontherapie kaschiert werden könnten.

ÖSTROGEN-SUBSTITUTION

Die hohe Effektivität einer HRT zur Reduktion von Hitzewallungen ist belegt. Auch gegen Symptome wie Schlafstörungen oder Stimmungslabilität, urogenitale Symptome und Gelenksbeschwerden sind Hormonpräparate wirksam. Nicht-hormonelle Alternativen wie Phytoöstrogene, andere Phytotherapeutika oder verhaltenstherapeutische Ansätze sind statistisch ebenfalls wirksam, insgesamt aber von geringerer Wirksamkeit als die Hormontherapie. Bei Kontraindikation gegen Hormone kommen auch Psychopharmaka z.B. SSRI oder SNRIs gegen vasomotorische Beschwerden in Betracht. Eine Effektivität ist auch hier belegt.

Östrogene besitzen zudem präventive Effekte. Sie reduzieren das Risiko für Osteoporose und – wenn zeitnah zur Menopause gestartet – für kardio-

vaskuläre Erkrankungen. Beides sind Erkrankungen, für die eine HIV-Erkrankung einen Risikofaktor darstellt.

Eine Hormonersatztherapie besteht aus zwei Substanzklassen. Östrogene zur Linderung der Symptomatik und – bei noch vorhandenem Uterus – Gestagene, welche die unter Östrogeneinfluss proliferierende uterine Schleimhaut vor atypischen Veränderungen bis hin zum Endometriumskarzinom schützen.

Heutzutage werden Östrogene first line als β -Östradiol in bioidentischer Form transdermal als Gel, Spray oder Pflaster verabreicht. Eine Alternative ist eine orale Therapie. Die Dosis wird so gering wie möglich gewählt und entspricht so maximal dem Östrogenlevel zu Beginn des weiblichen Zyklus. Höhere Östrogenspiegel sind zur Symptomlinderung und für die präventiven Effekte nicht nötig. Ob die Östrogendosis richtig gewählt ist, wird entsprechend der Symptomlinderung kontrolliert. Leitliniengerecht erfolgt keine laborchemische Kontrolle der Hormonspiegel.

Gestagene sind entweder mit dem Östrogen in Pflastern enthalten oder werden zusätzlich oral oder vaginal gegeben. Sie können auch in eine intrauterine Spirale (intrauterin device, IUD) integriert werden und so effektiv die uterine Schleimhaut schützen. Meist wird mikronisiertes Progesteron verwendet, welches eine körpereigene Substanz ist. Humanidentische Progesteron-Moleküle werden unter Verwendung natürlicher Ausgangsstoffe der Yamswurzel oder der Sojabohne hergestellt. Oral appliziert werden Gestagene zu Allopregnanolol umgebaut und besitzen so schlafanstößende Wirkung. Gestagene müssen immer in einer zur Östrogendosis passenden Dosis angewandt werden.

Applikationswege der Hormontherapie		
Östrogentherapie	oral, transdermal	ohne Gestagen nur bei Frauen nach Hysterektomie möglich
Kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie	oral, transdermal	Gestagen oral, vaginal, IUD, Estradiol (E2) oral, transdermal Kombinationsplaster transdermal
Vaginale Östrogentherapie	vaginal	niedrigdosiertes Estriol (E3)

Tab. 2 **Applikationswege Hormontherapie**

VAGINALE THERAPIE

Die vaginale Atrophie durch Östrogenmangel kann durch systemische Östrogentherapie nicht ausgeglichen werden. Es gibt mehrere low dose Estriol Präparate, die langfristig maximal zweimal wöchentlich in die Scheide appliziert werden und so die Beckenbodenmuskulatur stärken und zu einem Rückgang und Vermeidung der Vaginalatrophie führen. Die benötigte Östrogendosis ist so gering, dass sie systemisch keine Wirkung hat. Auf ein Gestagen zum Schutz des Endometriums kann also verzichtet werden. Zusätzlich sollten Frauen auf die tägliche Pflege mit beispielsweise hyaluronsäurehaltigen oder fetthaltigen Cremes und Gelen für die Scheide achten. Die Nutzung von hautverträglichen Gleitgelen wird empfohlen.

Die Dauer der Anwendung einer HRT sollte nicht standardisiert begrenzt werden. Wie oben beschrieben, dauern die Symptome durchschnittlich etwa 7 Jahre an. Manche Frauen haben auch länger Bedarf. Treten nach Absetzen der Behandlung wieder Beschwerden auf, wird die Therapie wieder angesetzt. Eventuell ist im Laufe der Zeit eine Dosisreduktion möglich.

NEUE OPTIONEN

Neue Therapieansätze als Alternative zur Hormonersatztherapie wirken direkt über eine Antagonisierung der Signalübertragung am Neurokinin-

3-Rezeptor im Hypothalamus, welcher für die Hitzewallungen verantwortlich gemacht wird. Je höher die Aktivität der Neurokinin-B-Neurone, umso stärker sind die Hitzewallungen. In diesem Jahr wurden vielversprechende Ergebnisse der ersten Phase-3-Studie zum NK3R-Antagonisten Fezolinetant veröffentlicht. Berichte in den Zulassungsstudien zeigen einen vorübergehenden Anstieg der Transaminasen. Die FDA fordert entsprechend eine Laborkontrolle vor Therapiestart und unter Therapie nach 3, 6 und 9 Monaten. Eine FDA-Zulassung des NK3R-Antagonisten Fezolinetant (Handelsname Veozah™) existiert bereits.

RISIKEN

Östrogene gibt es auch in Tablettenform für den oralen Gebrauch als Kombinationspräparat. Dies war ursprünglich die Standardform der Hormontherapie. Oral appliziert wird in der Leber die Bildung von Gerinnungsfaktoren angeregt und so das Thromboserisiko verdoppelt. Bei transdormaler Anwendung wird das Thromboserisiko nicht über den Ausgangswert hinaus erhöht, da es nicht erst in der Leber verstoffwechselt werden muss. Über die Leber werden auch verschiedene Enzyme aktiviert und damit die Verstoffwechslung verschiedener anderer Medikamente beeinträchtigt.

Das zweithäufigste Risiko einer oralen

HRT sind Schlaganfälle. Insgesamt erhöht eine orale HRT das Risiko für einen Schlaganfall um etwa 30%. Allerdings ist der Risikoanstieg in der Subgruppe der Frauen, die früh um die Menopause starten nicht signifikant. Zum Schlaganfallrisiko nach transdermaler HRT liegen wenige Daten vor. Definitiv ausgeschlossen konnten nachteilige Auswirkungen auf das Schlaganfallrisiko bisher allerdings nicht. Prinzipiell ist Östrogen plaquedestabilisierend und bestimmte Gestagene vasokonstriktiv. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte auch eine transdermale Therapie sehr zurückhaltend angewandt werden und die Wahl der Gestagene auf weniger vasokonstriktive Gestagene fallen.

BRUSTKREBS

Derzeitige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine alleinige Östrogen-therapie mit einer geringen oder gar keiner Veränderung des Brustkrebsrisikos verbunden ist, während eine kombinierte HRT mit einem erhöhten Risiko verbunden sein kann. Dies hängt von der Dauer der Anwendung ab und variiert je nach Art des verwendeten Gestagens. Das Risiko ist gering, insbesondere im Vergleich zu anderen Risikofaktoren wie Adipositas und Alkoholkonsum. Es sollte im Zusammenhang mit dem Gesamtnutzen der HRT betrachtet werden.

Große Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron wahrscheinlich mit einem geringeren Risiko für Brustkrebs in Verbindung gebracht werden als andere Gestagene. Eine der wenigen Kontraindikationen für eine Hormonersatztherapie ist aber trotzdem Brustkrebs in der Anamnese. Vaginales Östrogen wird nicht mit einer Risikoerhöhung in Verbindung gebracht.

THERAPIE BEI HIV

Eine HIV-Infektion sollte weder den Umgang mit den Wechseljahren noch das adäquate Management der Symptome beeinträchtigen. Oral applizierte Östrogene und Gestagene werden in der Leber über den Cytochrom P450-Pathway metabolisiert und in geringerem Maße über den UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-Pathway in Leber und Gallenblase. Diese Enzymwege teilen sie sich mit einigen retroviralen Substanzen. Interaktionen sind bei geboosterten Proteaseinhibitoren sowie einigen älteren NNRTI (Efavirenz and Nevirapin) beschrieben. Durch den beschleunigten Abbau der Hormone bei gleichzeitiger Einnahme kann es zu einer geringeren Kontrolle von Wechseljahresbeschwerden führen, bzw. im Falle von Progesteron zu einem zu geringen Schutz der Endometriumsschleimhaut. Wird der Abbauweg inhibiert, spüren die Patientin die eventuell zu hohe Östrogendosis, zum Beispiel in Form von Brustspannen. Es kann mit einer Dosisanpassung oder Anwendungsart der Hormontherapie reagiert werden.

Integraseinhibitoren und neuere NNRTI wie Doravirin und Rilpivirin haben keine Wechselwirkungen. Die heutzutage meist verordneten Hormonersatzbehandlungen werden ausschließlich transdermal verabreicht, das Gestagen kann als intrauterine Spirale einen ausreichenden Endometriumsschutz gewähren, sodass man hier mögliche Enzyminteraktionen vernachlässigen kann. Integrasehemmer und neuere NNRTI haben keine Wechselwirkungen mit Hormonen.

Zu beachten sind Interaktionen auch bei Phytotherapeutika. Rotklee kann die Serumspiegel von Proteaseinhibitoren, NRTI und Maraviroc erhöhen.

Johanniskraut ist mit Proteaseinhibitoren, NNRTI und CCR5-Inhibitoren kontraindiziert. Soja-Präparate können uneingeschränkt eingesetzt werden. Weitere Informationen zu Interaktionen findet man auf der Liverpool HIV Drug Interactions Website ([/https://hiv-druginteractions.org/checker](https://hiv-druginteractions.org/checker)).

EMPFEHLUNG

Wechseljahresbeschwerden sind sehr häufig und können die Lebensqualität von Frauen deutlich beeinträchtigen. Sie treffen Frauen in einer Lebensphase, in der sie meist noch aktiv im Leben stehen. Oft sind die Frauen nicht auf den Wechsel vorbereitet. Es lohnt sich daher bei diversen neu auftretenden Symptomen in der Lebensmitte an die Wechseljahre als Ursache zu denken.

Die Substitution mit Östrogenen wird für alle Frauen mit und ohne HIV bei entsprechenden Beschwerden empfohlen. Sie hilft den Frauen in Ihren Alltag zurück und kann - zum richtigen Zeitpunkt verordnet - das Risiko für Osteoporose, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Darmkrebs reduzieren ohne das Risiko für Brustkrebs und Thrombembolien zu erhöhen. Sinnvoll ist auch die Optimierung der vaginalen Gesundheit für Sexualfunktion und zur Reduktion des HIV-Infektionsrisikos bei HIV-negativen Frauen. Eine gynäkologische Beratung und Vorstellung unter Hormontherapie einmal jährlich ist empfehlenswert.

*Dr. med. Daniela Andrea Rebhan
Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Spezielle Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Junges Forum der Deutschen Menopause
Gesellschaft
MVZ Sachsenhausen
Schifferstraße 59, 60594 Frankfurt am Main
E-Mail:
drebhan@mvzsachsenhausen.de*