

# Anatomische, physiologische und hormonelle Aspekte von Veränderungen der Sexualität von Frauen im Alter - Therapiemöglichkeiten?

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

**Prof. Dr. med. Petra Stute**

Stv. Chefärztin

*FÄ für Frauenheilkunde und Geburtshilfe*

*Gyn. Endokrinologie / Reproduktionsmedizin*

*Zusatzbez. Orthomolekulare Medizin*

**u<sup>b</sup>**

---

**UNIVERSITÄT  
BERN**



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik*

# Altersabhängige Veränderungen

Für Frauen wird das Erleben der Sexualität im späten Alter grundlegend von den physiologischen und psychologischen Veränderungen geprägt, die mit der **Menopause** einhergehen, z.B.

- Schwund des urogenitalen Gewebes, der zu einer Verkleinerung von Gebärmutter und Scheide führt
- **Verringerung** der vaginalen **Lubrikation** und Vasokongestion
- **Verringerung** der erotischen **Empfindlichkeit** von Mamillen, Klitoris und Vulva bei sexueller Aktivität
- Begleitende Abnahme der **Libido**, sexuellen Ansprechbarkeit, **Dyspareunie**

# Themen

- 1) Altersbedingte hormonelle Veränderungen
- 2) Menopause und klimakterisches Syndrom
- 3) Therapie des klimakterischen Syndroms
- 4) Therapeutische Rolle der Androgene

# 1) Altersbedingte hormonelle Veränderungen - Sexualsteroid

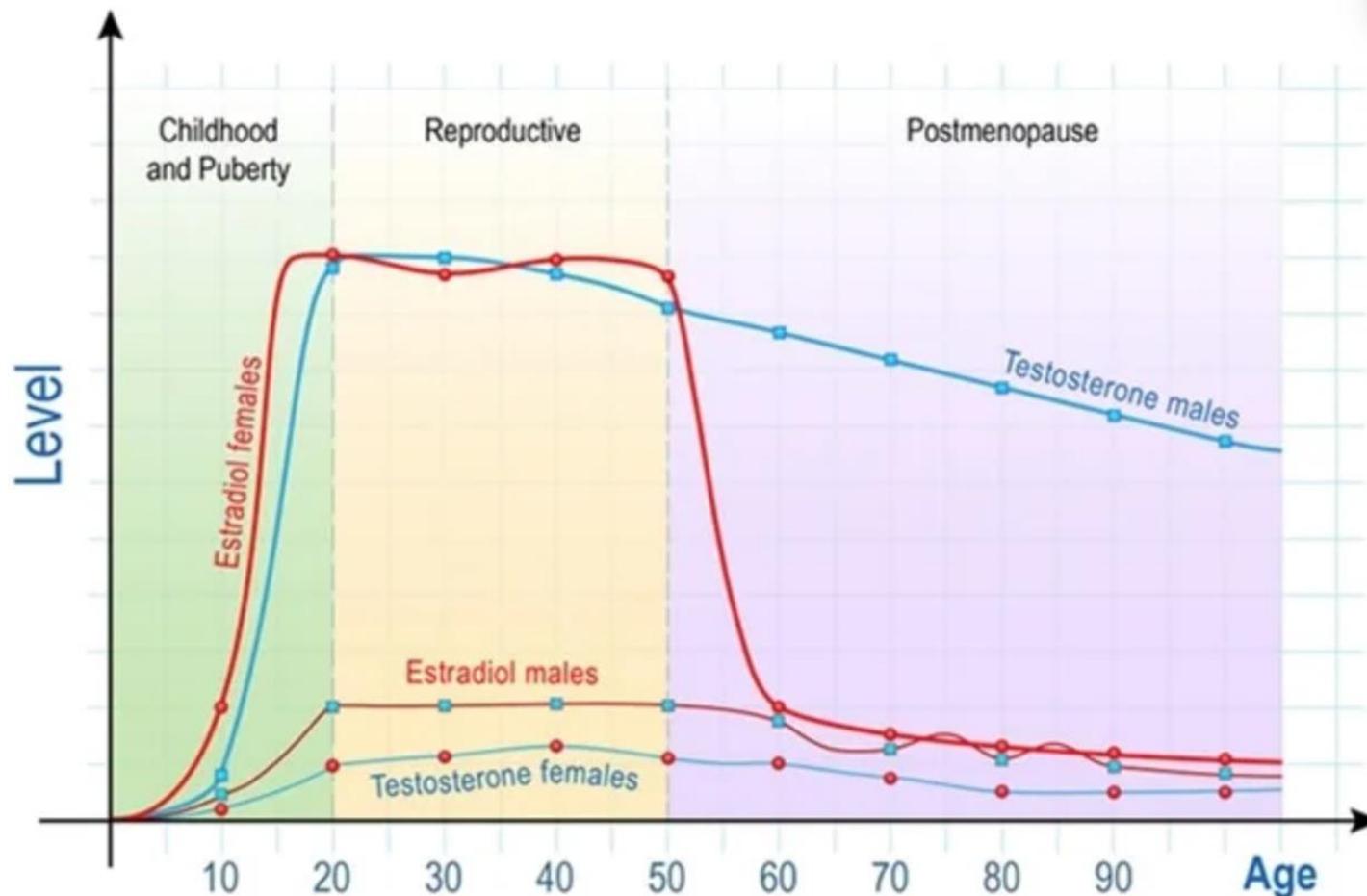
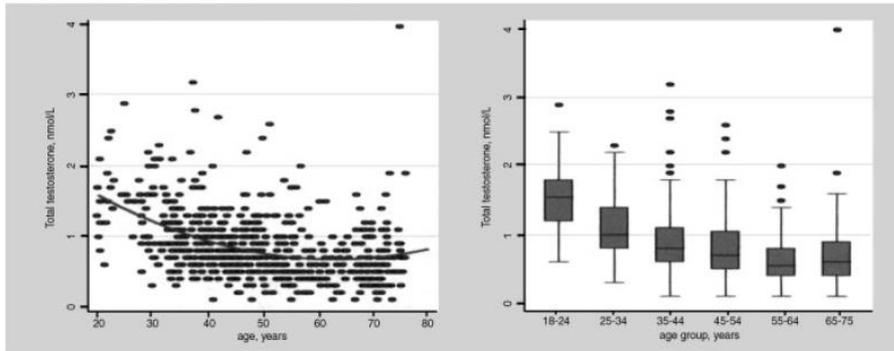


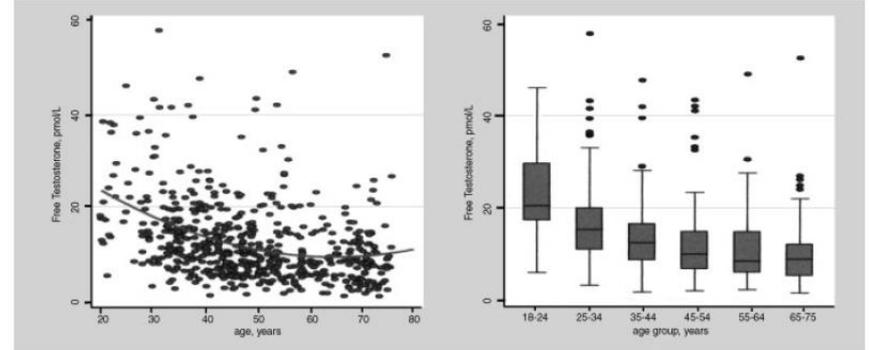
Chart of Sex hormone production in humans. Image Credit: Designua / Shutterstock

# Androgene i.S. in Abhängigkeit vom Alter

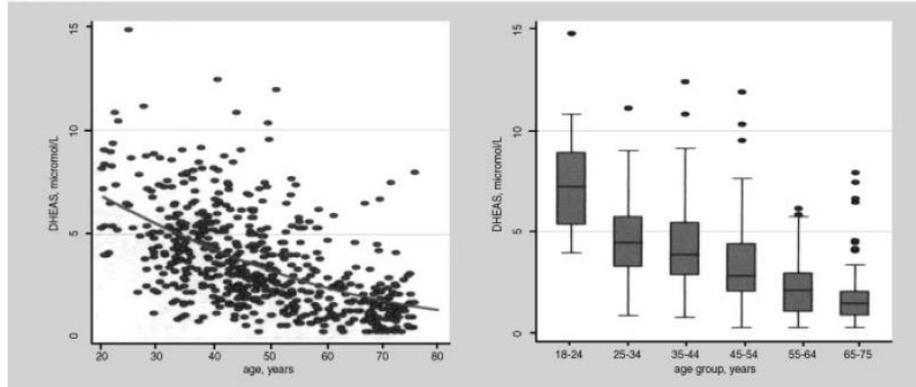
**Total Testosterone<sup>†</sup>**



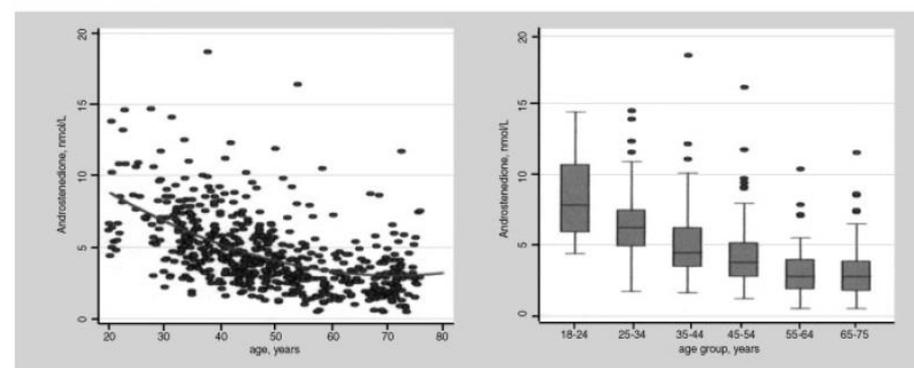
**Free Testosterone<sup>†</sup>**



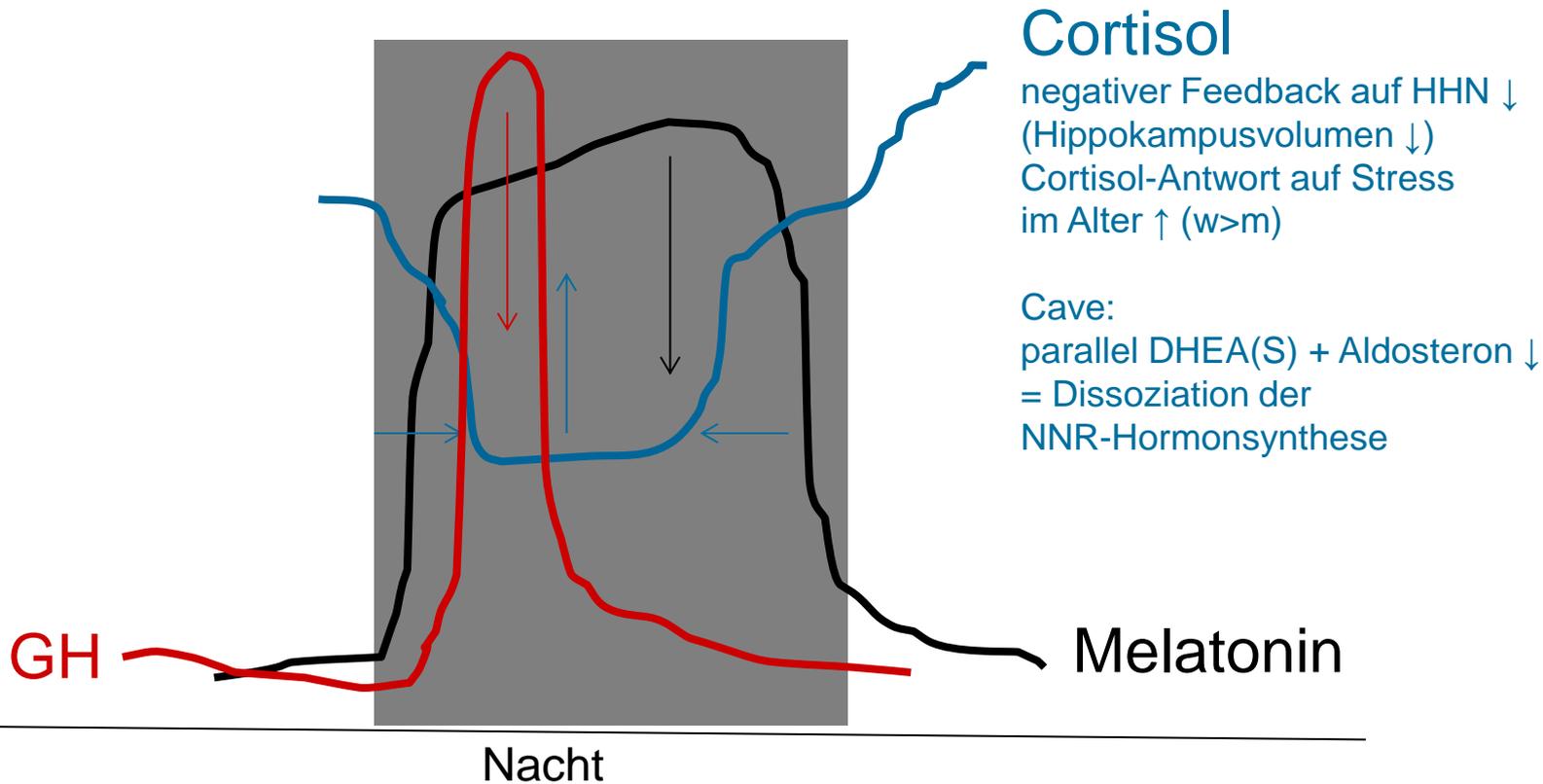
**DHEAS<sup>†</sup>**



**Androstenedione<sup>†</sup>**



# 1) Altersbedingte hormonelle Veränderungen – Cortisol, GH, Melatonin



# 2) Menopause und klimakterisches Syndrom

Stage	-5			-4		-3b	-3a	-2		-1		+1a	+1b	+1c	+2
Terminology	<b>REPRODUCTIVE</b>							<b>MENOPAUSAL TRANSITION</b>				<b>POSTMENOPAUSE</b>			
	Early		Peak	Late		Early		Late		Early			Late		
								Perimenopause							
Duration	Variable							Variable	1-3 years		2 years (1+1)		3-6 years		Remaining lifespan
<b>PRINCIPAL CRITERIA</b>															
Menstrual cycle	Variable to regular		Regular	Regular	Subtle changes in flow/strength		Variable length: Persistent $\geq 7$ -day difference in length of consecutive cycles		Interval of amenorrhea of $\geq 60$ days						
<b>SUPPORTIVE CRITERIA</b>															
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low		Variable* Low Low		$\uparrow$ Variable* Low Low		$\uparrow > 25$ international units/L $\uparrow$ Low Low		$\uparrow$ Variable Low Low		Stabilizes Very low Very low		
Antral follicle count			Low		Low		Low		<b>Low</b>		Very low		Very low		
<b>DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS</b>															
Symptoms								Vasomotor symptoms likely				Vasomotor symptoms most likely		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

## 2) Menopause und klimakterisches Syndrom

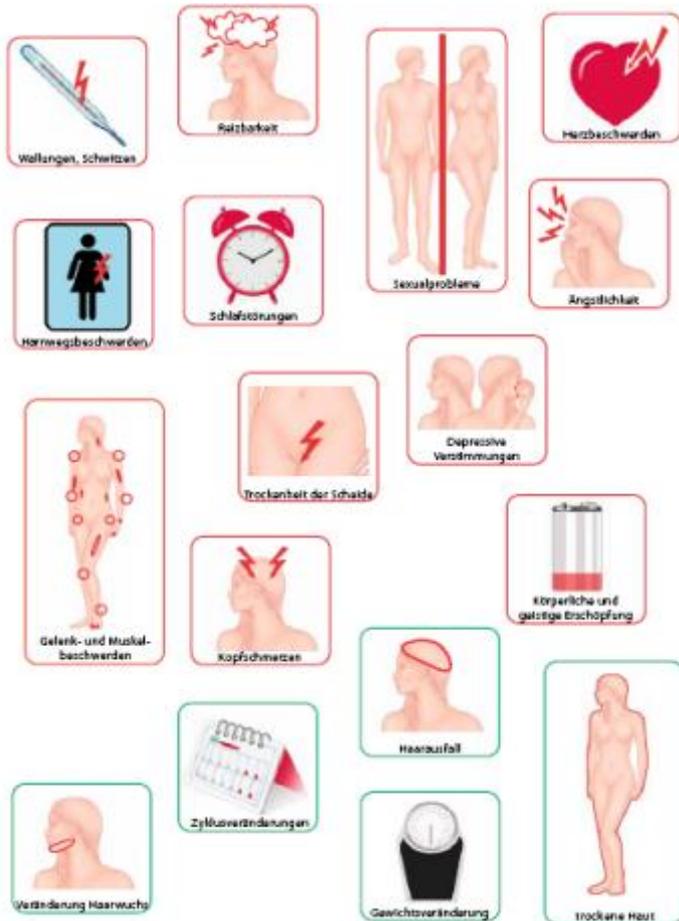
HRT Indikation = Symptome

- Durchschnitt: 51 Jahre
- Späte Menopause: > 55 Jahren (Prävalenz 5%)

- Frühe Menopause: zw. 40 und 45 Jahren (Prävalenz 5%)
- Prämatüre Menopause: Menopause < 40 Jahren  
(Prävalenz 1%) (*Syn.* POI = premature ovarian insufficiency)

HRT Indikation = Symptome + Prävention

# 2) Menopause und klimakterisches Syndrom



- Hitzewallungen und Schweissausbrüche
- Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Depression
- Sexuelle Probleme
- Scheidentrockenheit
- Muskel- und Gelenkbeschwerden
- Schlafstörungen
- Harninkontinenz
- Herzklopfen
- Gewichtsveränderung
- Zyklusveränderung
- Haar- und Hautveränderung
- Erschöpfung
- Kopfschmerzen
- (langfristig: Osteoporose, Herzgefässerkr.)

# 3) Therapie des klimakterischen Syndroms

## Nichts

28% der Frauen  
in den  
Wechseljahren  
erhalten keine  
Behandlung.

Stute P et al., EMAS Abstract 2021

## Alternative Therapie

Pflanzliche  
Therapie  
Akupunktur  
Ganglion  
Stellatum Block  
...

## Nicht- hormonelle Pharmako- Therapie

Antidepressiva  
Antikonvulsiva  
Antihypertensiva

## HRT

Östrogen ±  
Gestagen  
Tibolon



**zunehmende Wirksamkeit**

### 3) Therapie des klimakterischen Syndroms: HRT

zugelassen

- **Östrogene = weibliche Hormone**
  - ✓ Linderung von klimakterischen Beschwerden
- **Gestagene = Gelbkörperhormone**
  - ✓ Schutz der Gebärmutterschleimhaut vor Östrogenen
- **Androgene = männliche Hormone**
  - ✓ Verbesserung der Sexualität und Antrieb

# 3) Therapie des klimakterischen Syndroms

- Tablette
- Pflaster
- Gel
- Spritze
- vaginale Präparate
- Spirale

systemisch = überall

Ober den Mund (oral bzw. „per os“, p.o.):  
Tabletten, Saft, Kapseln

Ober die Blutbahn (intravenös, i.v.):  
Infusion oder Injektion (Spritze)

Ober die Muskulatur:  
Injektion (Spritze)

Ober die Haut (transdermal):  
Gel, Pflaster

Pflaster

Gel

Anwendung

○ empfohlen:  
Schulter, Arme, Unterbauch

✗ nicht empfohlen:  
Brustbereich, Taille

nur lokal  
= genital

Ob Rin

hen

Gel

Ring

Ring

Creme

Zäpfchen

Tablette

Hormonspirale

Ober die Gebärmutter:  
Spirale

sehr schwach  
systemisch

# Systemische (!) HRT

## Nutzen-Risiko-Beratung (für gesunde Frauen < 60 Jahren)



- ✓ Menopausale Symptome ↓
- ✓ Knochengesundheit
- ✓ Herzgesundheit
- ✓ Kognitive Gesundheit
- ✓ Gewichtstabilisierung
- ✓ Prävention Diabetes II
- ✓ Haut & Haare
- ✓ Überleben / langes Leben



evtl. Ovarialkarzinomrisiko ↑  
Brustkrebsrisiko ↑,  
wenn Östrogen+Gestagen  
> 5 Jahre  
(gilt nicht für Östrogen mono, Tibolon!)  
VTE / Apoplexrisiko ↑  
wenn Östrogene oral  
(gilt nicht für transdermale Östrogene!)

# Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM)

Rückgang von Östrogen und anderen Sexualhormonen

Symptomatische VVA  
→ genitales System

## Genitale Komponente

- Trockenheit
- Brennen
- Juckreiz
- Schmerz

Symptome im unteren Harntrakt,  
die mit einem niedrigen  
Östrogenspiegel assoziiert sind

## Urologische Komponente

- Harndrang
- Dysurie (= Harnzwang)
- Harnwegsinfektionen
- Inkontinenz

und/oder

## Sexuelle Komponente

- Mangelnde Feuchtigkeit
- Unbehagen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
- Verringertes Verlangen und Erregung

# NAMS Empfehlung zu GSM 2020

## **First-line** Therapie [Level A]

- nicht-hormonelle intravaginale Präparate  
(Gleitmittel, Feuchthaltemittel (Moisturizers), Cremes)

## **Second-line** Therapie [Level A]

- niedrig-dosierte vaginale Östrogene (ET)
- vaginales Dehydroepiandrosteron (DHEA)
- orales Ospemifen (SERM; nicht in der Schweiz erhältlich)
- systemische HRT, falls weitere menopausale Symptome vorhanden sind

# Nicht-hormonelle vaginale Produkte

(Bsp. für die Schweiz)

Produkt	Applikationsmodus	Inhaltsstoffe
GynoFit	Einmal-applikatoren	Aqua, Glycerin, Propylene Glycol, Hydroxyethylcellulose, Citric Acid, Levulinic Acid, P-Anisic Acid, Sodium Hydroxide
HYDRO SANTA BIOMED Vaginalgel	Einmal-applikatoren	Milchsäure, Hyaluronsäure
Multi-gyn Liquigel	Applikatorspitze zum Aufschrauben	Galactoarabinan-Polyglucuronsäure-Kreuzpolymer, Glycerin, Betaine, Xanthan gummi
Vagisan FeuchtCreme	Mehrfachapplikator	aqua, benzyl alcohol, cetearyl alcohol, cetyl palmitate, Milchsäure, octyldodecanol, polysorbate 60, sodium lactate, sorbitan stearate
Gynaedron	Mehrfachapplikator	u.a. Milchsäure, Dexpanthenol

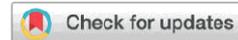
# Vaginale Östrogene

(in der Schweiz)

Präparat	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Oestro-Gynaedron®	0.5 mg E3/Tag für 1 Woche	0.5 mg E3 2-3-mal/Woche
Ovestin® Suppositorium Ovestin® Creme	0.5 mg E3/Tag für 2-3 Wochen	0.5 mg E3 2-mal/Woche
Kadefemin® Estriol Ovula 0.03 mg	0.03 mg E3/Tag für 3 Wochen	0.03 mg E3 2-mal/Woche
Gynoflor®	0.03 mg E3/Tag für 12 Tage	0.03 mg E3/Tag 2-3- mal/Woche
Blissel®	0.05 mg E3/Tag für 3 Wochen	0.05 mg E3/Tag 2- mal/Woche
Vagifem® / Vagirux®	0.01 mg E2/Tag für 2 Wochen	0.01 mg E2/Tag 2- mal/Woche
Estring® (zZ nicht lieferbar)	keine	0.0075 mg E2/Tag

# KEINE Nachhaltigkeit der vaginalen ET !

## REVIEW



## Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review

S. Weidlinger<sup>a</sup>, C. Schmutz<sup>a</sup>, H. Janka<sup>b</sup> , C. Gruetter<sup>c</sup> and P. Stute<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>b</sup>Medical Library, University Library Bern, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>c</sup>General Medicine Practice, Luterbach, Switzerland

### ABSTRACT

Genitourinary syndrome of menopause (GSM) is a highly prevalent, not self-limiting condition displaying a major negative impact on sexual function and emotional well-being. Various non-hormonal and hormonal treatment options are available. Many women consider GSM treatment to be a short-term interval cure rather than a long-term or lifelong treatment. The aim of this systematic literature search was to assess the sustainability of vaginal estrogens for GSM treatment after treatment cessation. We found that objective GSM signs mostly deteriorated within approximately 4 weeks after vaginal estrogen treatment cessation, while vaginal estrogens had a more sustainable impact on subjective GSM symptoms up to 3–6 months. However, overall, scientific evidence on sustainability of vaginal estrogens was low. Thus, GSM treatment should not be considered a short-term interval cure but long-term therapy. Further studies in an internationally harmonized setting (Core Outcomes in Menopause [COMMA]) are needed.

### ARTICLE HISTORY

Received 27 September 2020  
Revised 9 February 2021  
Accepted 10 February 2021  
Published online 12 March 2021

### KEYWORDS

Genitourinary syndrome of menopause; sustainability; vaginal estrogens; systematic review

# 4) Therapeutische Rolle der Androgene - Vaginales DHEA

Zulassung Swissmedic ✓ □

Kostenübernahme durch Zusatzversicherung (ca. 40 CHF/Mo) ✓ □

Verhandlungen zur Kostenübernahme durch Grundversicherung laufen

Swissmedic-genehmigte Fachinformation

**Intrarosa®**

Labatec Pharma SA

## **Zusammensetzung**

### *Wirkstoffe*

Prasteron.

### *Hilfsstoffe*

Hartfett (adepts solidus).

## **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Weisses bis gebrochen weisses, kegelstumpfförmiges Vaginalzäpfchen mit einer Länge von ca. 28 mm und einem Durchmesser von ca. 9 mm am breitesten Ende.

Jedes Vaginalzäpfchen enthält 6,5 mg Prasteron.

## **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Lokale Behandlung vulvovaginaler Atrophie bei postmenopausalen Frauen.

## **Dosierung/Anwendung**

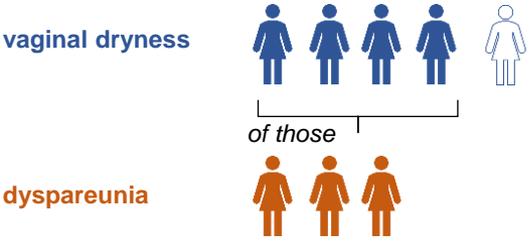
Die empfohlene Dosis beträgt 6,5 mg Intrarosa (ein Vaginalzäpfchen) einmal täglich, angewendet vor dem Zubettgehen.



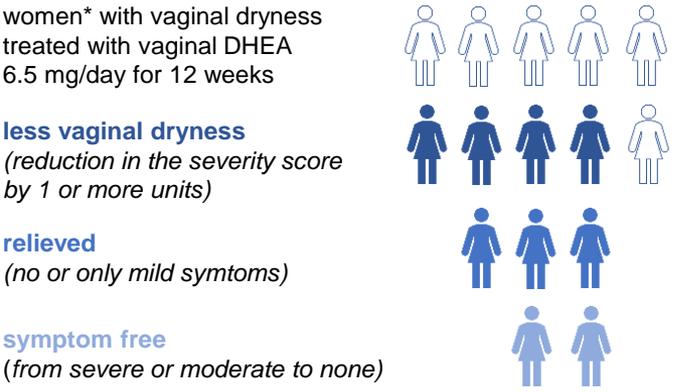
# 4) Therapeutische Rolle der Androgene

## - Vaginales DHEA

How many women aged 40 and above are affected by vaginal dryness and dyspareunia?

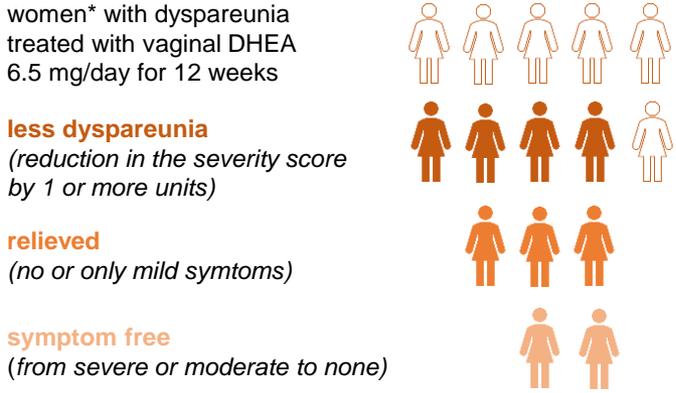


Does vaginal DHEA at 6.5 mg/day reduce vaginal dryness?

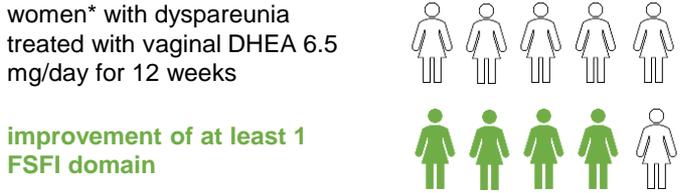


\* women aged 40 and above

Does vaginal DHEA at 6.5 mg/day reduce dyspareunia?



Does vaginal DHEA at 6.5 mg/day improve sexual function?



Is vaginal DHEA at 6.5 mg/day associated with vaginal discharge?



## 4) Therapeutische Rolle der Androgene - Orales DHEA

- Plazebo-kontrollierte, cross-over RCT an 7 gesunden, symptomfreien (keine VMS, Schlafstörung), normalgewichtigen, postmenopausalen Frauen ohne HRT
- Intervention: je DHEA 50 mg/Tag vs. Plazebo vor Schlafengehen während 3 Wochen, dazwischen  $\geq 1$  Monat Washout
- Unter DHEA steigen die Serumspiegel von **DHEAS (600%)**, **Testosteron (140%)** und **E2 (60%)** zT sehr variabel und nicht vorhersehbar an.

# 4) Therapeutische Rolle der Androgene

## - Orales DHEA

- 28 RCT an n=1273 36-80-jährigen Frauen, davon 15/28 RCT für Metaanalyse
- Vergleiche: DHEA vs. Plazebo / HRT / Tibolon / nichts
- Dosis: 24 RCT mit oralem DHEA à 10-1600 mg/Tag
- Therapiedauer: max 1 Jahr
- Ergebnis:
  - **Wohlbefinden**: kein Unterschied DHEA vs. Plazebo/HRT/nichts
  - **Sexuelle Funktion**: DHEA besser als Plazebo und vergleichbar mit HRT

Scheffers CS et al., Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase (Review). Cochrane Database 2015

# 4) Therapeutische Rolle der Androgene

## - Transdermales Testosteron

Evidenzgrad 1b

Empfehlungsgrad 0

Konsensusstärke ++

Bei Frauen mit Libidoverlust in der Peri- und Postmenopause kann nach psychosexueller Exploration ggf. eine Testosterontherapie erwogen werden, wenn eine HRT nicht wirksam ist. Auf den off-label-use soll hingewiesen werden.

Mikronisiertes Testosteron auf Liposomengrundlage

3 mg/Hub

Dosierspender

S3-Leitlinie "Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen" 2020

- Keine Indikation einer Testosterontherapie für Wohlbefinden, Affekt, Kognition, Muskelkraft, Körperzusammensetzung.
- Eine Testosterontherapie in einer Dosierung, mit der physiologische **Testosteronwerte iS der Prämenopause** erreicht werden, hat bei postmenopausalen Frauen mit Libidomangel (*egal, ob operative oder natürliche Menopause; egal, ob parallel eine Östrogen-Gestagen-HRT eingesetzt wird*) einen **signifikant positiven** Effekt auf sämtliche Aspekte der **sexuellen Funktion** (Level 1, Grade A).

# 4) Therapeutische Rolle der Androgene - Transdermales Testosteron

Postmenopausale Frau mit Libidomangel  
(nach Abschluss der Diagnostik)

Sexualtherapie / Paartherapie

ggf. orale HRT auf transdermale Östrogentherapie umstellen

Magistralrezept  
„Mikronisiertes Testosteron auf Liposomengrundlage,  
3 mg/Hub, Dosierspender“,  
1 Hub/Tag morgens auf die Oberschenkelinnenseite auftragen

BE (nach 6 Wochen): gesamt Testosteron und SHBG i.S.  
(physiologischer Bereich der Prämenopause?)

Klinische Beurteilung nach 3 und 6 Monaten

Keine Besserung  
Stopp Testosterontherapie

Besserung  
Fortsetzen der Testosterontherapie und  
BE gesamt Testosteron und SHBG i.S. alle 6 Monate

## 4) Therapeutische Rolle HRT mit androgener Partialwirkung - Tibolon

	Symptomatische Frauen	Unselektionierte Frauen
Östrogene mono	Moderate harm to moderate benefit (n=1)	Small harm to no effect (n=1)
Östrogene + Gestagene	No effect to moderate benefit (n=1)	No effect to moderate benefit (n=2)
<b>Tibolon</b>	Moderate to large benefit (n=1)	Moderate to large benefit (n=1)

10/27 Studien Östrogenmonotherapie vs. Kontrolle

12/27 Studien Östrogen + Gestagen vs. Kontrolle

5/27 Studien Tibolon vs. Kontrolle

Nastri CO et al., Cochrane Database Syst Rev 2013

# Herausforderung 1

57-jährige Pat. kommt zur JK. Sie hat Scheidentrockenheit, Dyspareunie und rezidivierende HWI. Keine sonstigen menopausalen Symptome. Keine Medikamente.

Sie: “Ich habe Ihnen doch letztes Mal ein Dauerrezept für ein vaginales Östrogen gegeben. Bringt das denn gar nichts???”

Ihre Patientin: “Doch, nach der Kur was es deutlich besser. Aber jetzt sind die Symptome wieder da.”

Sie: „Oje, das ist doch keine Kur! Das ist eine Dauertherapie!

Also, wir fangen nochmal an.“

## Herausforderung 2

54-jährige Pat. kommt zur JK. Die systemische Kombi-HRT ist super. Nur vaginal ist es immer noch etwas unangenehm.

Sie: “Das kann sein. Bei 1/3 der Frauen reicht die HRT nicht aus, um die vaginalen Beschwerden zu eliminieren. Ich verschreibe Ihnen zusätzlich ein vaginales Östrogen.“

4 Wochen später kommt Ihre Patientin zur VK und sagt:

“Ich habe den Beipackzettel zu diesem Vaginalmedikament gelesen. Da steht drin, das man Brustkrebs bekommt. Das nehme ich nicht.“

Sie: „Aber Sie nehmen doch schon eine HRT?? Dagegen ist das Vaginalpräparat nix. Und ausserdem stimmt das auch gar nicht.“

# Wie lässt sich die Diskrepanz zwischen Beipackzetteln und wissenschaftlichen Studien erklären?

- **International** gibt es **keinen Standard** für die **Zulassung** von Medikamenten.
- Somit gibt es auch keinen internationalen Standard für Pharmafirmen, wie die Sicherheit eines Präparats erfasst werden soll.
- In einigen Ländern ist auch die **Historie einer Substanzklasse** (z.B. Steroidhormone) mitentscheidend und es gilt “**gleiches Recht für alle**”.
- Wenn also ein vaginales Östrogen (in höherer und whs. systemisch wirksamer Dosierung) vor 30 Jahren zugelassen wurde und hierbei eine spezielle Nebenwirkung im Beipackzettel deklariert wurde, dann muss im Beipackzettel eines neuen vaginalen Östrogen (in viel niedrigerer Dosierung) auch diese Nebenwirkung deklariert werden, auch wenn ein kausaler Zusammenhang sehr unwahrscheinlich ist und in Studien auch nicht beobachtet wurde.

# Herausforderung 3

12/2019: 63-jährige Pat. kommt wegen rez. HWI bei ausgeprägtem GSM. St.n. ATH.

- **Estriolcreme : Bepanthen** 2:5 tgl auf Vulva (intravaginale ET initial wegen Brennen/Schmerzen nicht möglich) + **Oestrogel 1 Hub/d**
- **Urogyn**: Mischinkontinenz mit v.a. Drang > kurz Emselex (NW)
- **Dysplasie**-Sprechstunde: kein Lichen sclerosus
- Alle vaginalen ET und DHEA nach und nach versucht
- **Aktuell**: **Vagifem 1/d (!)**, **Laluna**, **E3-Bepanthen-Creme** auf Vulva bB, anti-inflammatorische **Mikronährstoffe**, **Oestrogel 2-0-1** trotz fehlender sonstiger menopausaler Symptome (!)

# Fazit

- Die Menopause ist mit körperlichen, psychischen und mentalen Veränderungen assoziiert.
- Eine HRT ist die wirksamste Therapie des klimakterischen Syndroms.
- **Vaginale Östrogene** oder **vaginales DHEA** sind Basistherapie bei (menopausaler) sexueller Funktionsstörung.
- **Tibolon**, **orales DHEA** und **transdermales Testosteron** können die sexuelle Funktion in den Wechseljahren positiv beeinflussen.

**Netzwerk GEF**  
= GynEndoFreunde

[gynendofreunde@gmail.com](mailto:gynendofreunde@gmail.com)

