

Bedeutung und Therapie diffuser Muskel-, Gelenk- und urogenitaler Beschwerden und sexueller Dysfunktion

Klimakterisches Syndrom (Teil 2)

Der zweite Beitrag zum klimakterischen Syndrom fasst die Bedeutung und Therapie der klimakterischen Muskel- und Gelenkschmerzen, der urogenitalen Beschwerden, der sexuellen Dysfunktion und der Folgen des klimakterischen Syndroms für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen.

La deuxième contribution sur le syndrome climatérique résume l'importance et le traitement des douleurs musculaires et articulaires, les symptômes génito-urinaires, la dysfonction sexuelle, et les conséquences du syndrome de la ménopause pour la qualité de vie liée à la santé

Diffuse Muskel- und Gelenkschmerzen, Veränderungen von Haut und Bandscheiben

Diffuse muskulo-skelettäre Schmerzen werden als Symptom des klimakterischen Syndroms unterschätzt. In Europa gehören Rücken-, Gelenk- und Muskelschmerzen mit einer Inzidenz von 21-27% zu den häufig angegebenen Beschwerden, in Asien und Indien sind sie mit einer Inzidenz von 41-78% das häufigste und beschwerlichste klimakterische Symptom überhaupt. (2-4). Mehrere Faktoren führen im Klimakterium zu einer erhöhten Bereitschaft für Schmerzzustände in der Muskulatur, den Gelenken und im Rückenbereich:

- Der progressive Östrogenabfall führt zu einer strukturellen und funktionellen Schwächung von Fibroblasten, Kollagen, elastischen Fasern, Knorpelzellen und Muskelzellen und zu einer Gewebsdehydrierung.
- Die komplexe antiinflammatorische Rolle von Oestradiol nimmt ab.
- Ein Östrogenmangel senkt die Aktivierungsschwelle der Nozizeptoren und steigert dadurch die zentrale Schmerzwahrnehmung.

Die Schmerzwahrnehmung wird neben den endokrinen auch von sozialen, emotionalen, kulturellen und psychischen Faktoren beeinflusst, die sich im mittleren Lebensalter ändern können. Muskulo-skelettäre Schmerzen werden durch eine negative Einstellung zur Menopause und durch Depressionen signifikant verstärkt.

Neu im Klimakterium auftretende unspezifische Rücken-, Gelenk- und Muskelschmerzen werden durch Östrogene signifikant gebessert (Abbildung 1; 5, 6). Eine menopausale Hormontherapie (MHT) hält die Produktion und Sekretion von Gelenkflüssigkeit und den Turgor aufrecht oder stellt sie wieder her, reduziert die Abnahme der Beweglichkeit der Wirbelsäule und verhindert damit neue Beschwerden. Eine rheumatologische Abklärung und Behandlung muss dann eingeleitet werden, wenn sich die Symptome unter eine



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel

MHT nicht bessern oder wenn konkrete Hinweise auf eine rheumatologische Erkrankung vorliegen.

Bindegewebige Veränderungen und Dehydrierung betreffen auch die Haut und die Zwischenwirbelscheiben. Östrogene verlangsamen die Hautalterung (7, 8). Sie kompensieren allerdings die schädigende Wirkung einer exzessiven UV-Bestrahlung und des Rauchens auf die Haut nicht (9, 10). Die Bandscheiben nehmen innerhalb der ersten 5–10 Jahre nach der Menopause progressiv an Höhe ab. Bei Frauen unter MHT ist diese Verschmälerung signifikant geringer (11–13). Dadurch könnte das Risiko für vertebrale Frakturen zusätzlich gesenkt werden (13)

Urogenitale Beschwerden

Vulvovaginale Atrophie und vaginale Trockenheit. Der klimakterische Oestrogenabfall führt zu einer progressiven Verdrängung der vaginalen Lactobazillen durch andere Bakterien, einem Anstieg des vaginalen pH vom mässig sauren (pH 3,5-5,0) in einen neutralen bis leicht alkalischen Bereich (pH 6,0-8,0) sowie einer veränderten epithelialen Morphologie mit einer Verschiebung im vaginalen Maturations-Index (Abb. 2; 14-16).

Klinisch wird die vaginale Atrophie mit Ausnahme der vaginalen Trockenheit erst 4–6 Jahre nach der Menopause manifest. Ihre Inzidenz nimmt mit dem Abstand zur Menopause zu. Objektive Veränderungen und subjektive Beschwerden sind bei 25–50 % aller postmenopausalen Frauen (14-16) vorhanden und variieren stark. Die häufigsten Symptome sind Trockenheit (geschätzt auf 75%), Dyspareunie (38%) und vaginaler Juckreiz, Ausfluss und Schmerz (15%) (14). Es findet sich eine Abnahme der vaginalen Rugae, eine verminderte vaskuläre Durchblutung und vaginale Flüssigkeitssekretion sowie bei der Inspektion ein bleiches Erscheinungsbild.

Da eine systemische MHT eine vaginale Atrophie nur in knapp 75 % lindert, können auch Frauen unter systemischer Östrogentherapie atrophiebedingte vaginale Beschwerden entwickeln (14, 16).

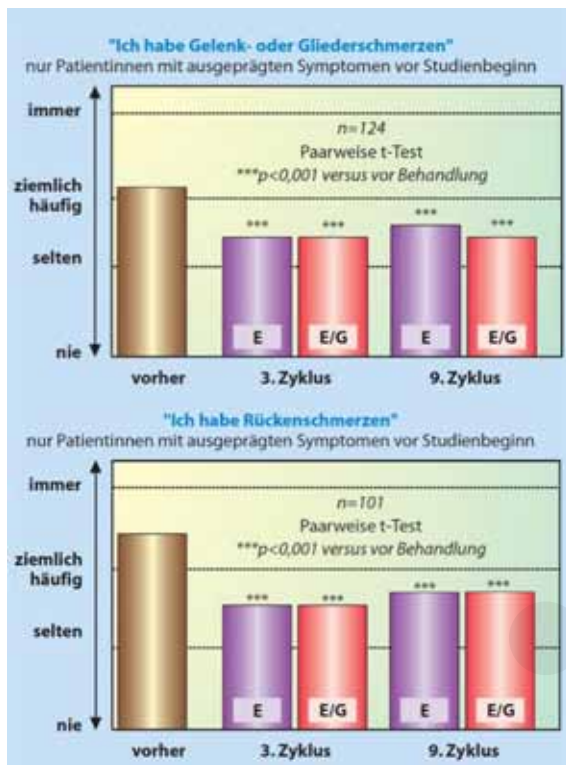
Die Vaginalatrophie ist einer der wichtigsten Faktoren für urogenitale Gesundheit und Sexualität. Differentialdiagnostisch muss an Lichen sclerosus, vulväre Dystrophien, Infektionen, Malignome und Nebenwirkungen bestimmter Medikamente wie hochdosierter Gestagene, Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs), von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten/Antagonisten oder von Aromatase-Hemmern gedacht werden. Diabetikerinnen können unter vaginaler Trockenheit bei verminderter vaginaler Lubrikation leiden, vermutlich als Folge einer diabetischen Neuropathie und mikrovaskulären Erkrankung (14).

TAB. 1 Lebensqualität in der frühen Postmenopause*

Ohne HRT	Score 87
Mit HRT	Score 105
Kontrollen (prämenopausal)	Score 105
Grösste Verbesserung unter HRT bei: Angstgefühl, Vitalität, Selbstkontrolle, Schlaf, Wohlbefinden, soziale Isolierung, Sexualität	
* bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden mit und ohne transdermale MHT	

ABB. 1

Wirkung einer normal-dosierten transdermalen Östradiol-Gabe über 1 Jahr auf Gelenk-, Glieder- und Rückenschmerzen



367 symptomatische postmenopausale Patientinnen mit postmenopausalem Östrogenmangel wurden transdermal über 1 Jahr sequentiell-alternierend über jeweils 2 Wochen mit einem Pflaster mit 17-beta-Östradiol (E2) allein (E2-Abgabe 50 µg/Tag) und 2 Wochen mit der transdermalen Kombination von E2 und Norethisteron-Acetat (NETA) behandelt (E2-Abgabe 50 µg/Tag + NETA-Abgabe 250 µg/Tag). Alle Symptome wurden mittels eines modifizierten "Women's Health Questionnaire" nach Hunter et al. (37) mit einer 4-Punkte-Skala erfasst. 260 Frauen konnten ausgewertet werden. Der Rückgang der Angabe "ich habe Rückenschmerzen" war unter der transdermalen sequentiell-kombinierten Hormontherapie bei den 101 Patientinnen mit vor Studienbeginn ausgeprägten Symptomen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant (p<0,001).

Die Behandlung der vulvovaginalen Atrophie muss früh beginnen, also vor dem Eintritt atropher Veränderungen, und muss langfristig fortgeführt werden, um den Therapieerfolg zu erhalten (14-16). Die Therapie der Wahl ist die individualisierte vaginale Gabe von niedrig- und ultra-niedrig-dosierten topischen Östrogen-Präparaten. Sie ist der systemischen MHT überlegen. Alle lokalen Östrogenpräparate sowie das nicht-steroidale lokal oestrogen-wirksame Promestrien sind wirksam. Alle topischen Östrogene werden absorbiert (Ausnahme: Promestrien: vernachlässigbare oder keine vaginale Absorption). Das Ausmass der Absorption hängt von der Dosis und der Formulierung ab. Die langfristige Anwendung von niedrigdosierten topischen vaginalen Östrogenpräparaten ist nicht kontraindiziert und benötigt keine zusätzliche Gestagengabe, obschon Langzeitdaten (> 1 Jahr) fehlen (14, 16).

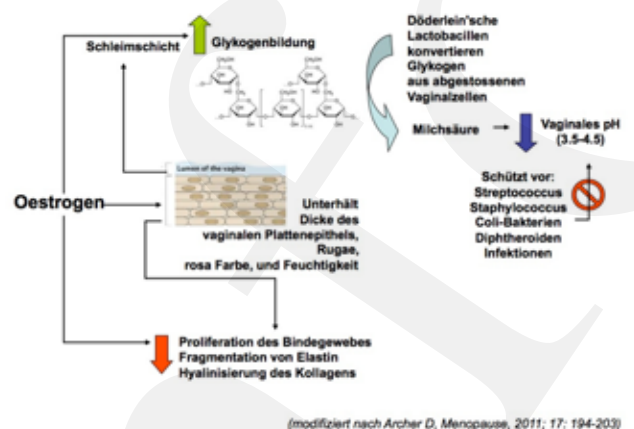
Bestimmte Gestagene dämpfen den erwünschten günstigen Östrogeneffekt auf die Vaginalschleimhaut.

Alternativ können vaginale Gleit- oder Befeuchtungsmittel die Symptome der vaginalen Trockenheit lindern (14-16). Sie bewirken eine kurzfristige subjektive Erleichterung ohne langfristige Besserung der Atrophie. Erst in den USA ist Ospemifen, ein dem Tam-

ABB. 2

Schematische Darstellung der Oestrogenwirkungen auf das vaginale Epithel

Schema der Wirkung von Oestrogenen auf das Vaginalepithel

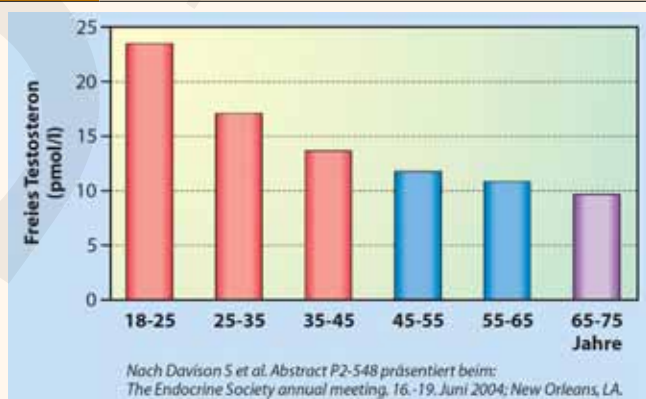


Oestrogene stimulieren die Glykogenbildung im Plattenepithel. Die Döderleinschen Lactobazillen, Teil der normalen Vaginalflora, hängen vom Glykogen als Energiequelle ab und wandeln Glykogen in Milchsäure um und halten damit das pH im sauren Bereiche. Das saure pH hilft, die Besiedelung mit pathogenen Keimen zu vermindern. Oestrogene helfen auch, die Dicke des mehrschichtigen vaginalen Plattenepithels aufrecht zu erhalten, was ihm seine normale rote Farbe, seine Fältelung und seine Feuchtigkeit gibt. Ohne Präsenz von Oestrogenen nimmt die Proliferation von Bindegewebe zu, Elastin fragmentiert sich, und das Kollagen wird anfällig auf eine Hyalinisierung.

(modifiziert nach Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. Menopause 2010; 17: 194-203; Ref. 16)

ABB. 3

Abnahme der Serum-Testosteronwerte in Funktion des Alters bei der Frau



Die grösste Abnahme der Serumspiegel des freien Testosterons findet vor dem Beginn der menopausalen Übergangszeit und nicht während des Klimakteriums statt.

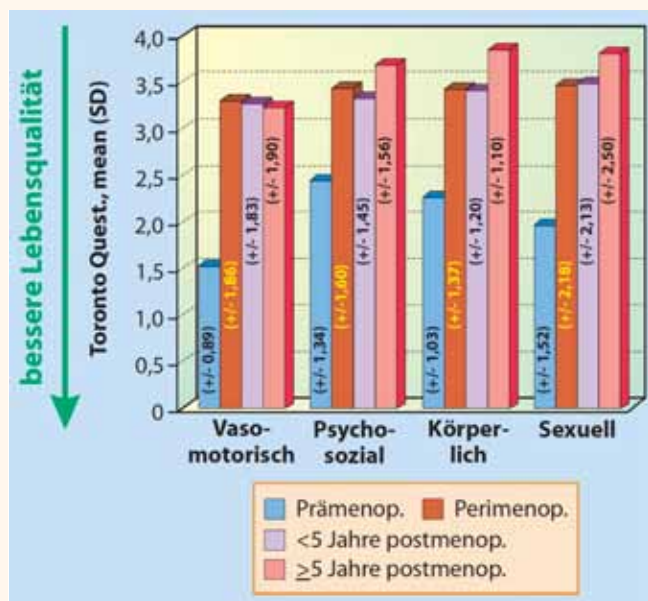
oxifen ähnlicher selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), für die Behandlung der Atrophie-bedingten Dyspareunie zugelassen (15). Leider stimuliert Ospemifen wie Tamoxifen neben dem Vaginalepithel auch das Endometrium.

Urologische Beschwerden

Urologische Beschwerden wie Pollakisurie, Nykturie, Harndrang und Inkontinenz treten bei postmenopausalen Frauen häufig zusammen mit vaginaler Atrophie auf. Die Harninkontinenz ist in den USA mit einer

ABB. 4

Effekt der Menopause auf die Lebensqualität bei postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen



Auf dieser Darstellung werden die Veränderungen der Lebensqualität in Abhängigkeit von den vier Domänen vasomotorische Symptome, psychosoziale Beeinträchtigung, körperliche Beschwerden und Sexualstörungen in der Prämenopause, der Perimenopause sowie in der frühen (<5 Jahre seit der Menopause) und der späten Postmenopause (> 5 Jahre seit der Menopause) miteinander verglichen. Die Resultate zeigen mit dem Durchschreiten der menopausalen Übergangszeit ein 10,6-fach erhöhtes Risiko für vasomotorische Beschwerden, ein 3,5-fach höheres Risiko für eine psychosoziale Beeinträchtigung, ein 5,7-fach erhöhtes Risiko für körperliche Beschwerden und ein 3,2-fach höheres Risiko für Sexualstörungen.

Alle korrelieren einzeln und gemeinsam signifikant mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität ($p < 0,0001$). Mit Hilfe der logistischen Regression wurde nachgewiesen, dass die Menopause die einzige Variable mit signifikanter Beeinträchtigung der HRQOL war. Die Einflüsse von Alter, Ehestand, absolvierte Schuljahre, Arbeit und Anzahl Kinder waren in dieser Altersgruppe für jeden Parameter allein genommen nicht entscheidend. (nach 24; mit freundlicher Genehmigung reproduziert aus 4).

mittleren Prävalenz von 35 % die häufigste chronische Erkrankung der älteren Frau und kann die Lebensqualität massiv beeinträchtigen (14, 16).

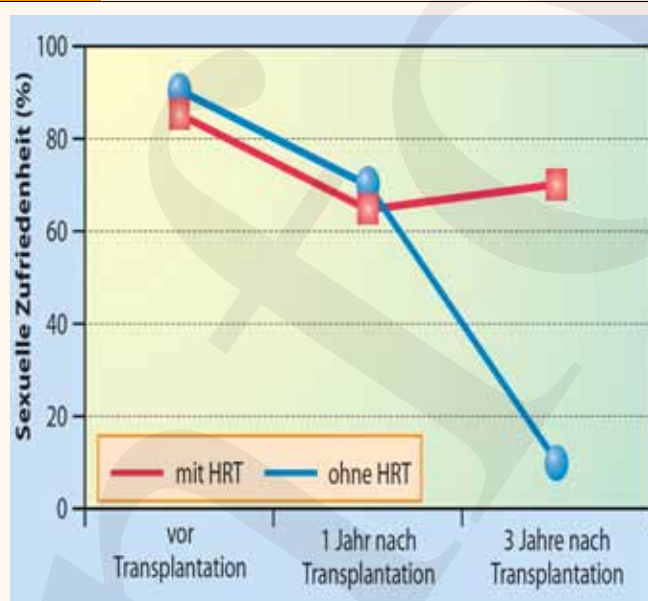
Die Hauptrisikofaktoren für eine Belastungsinkontinenz (circa 50% aller Inkontinenzfälle, dazu 36 % mit Mischinkontinenz; 14) sind Übergewicht, Adipositas, Diabetes mellitus, ängstlich-depressive Verspannung und die Einnahme bestimmter Medikamente. Östrogenmangel ist nicht ihre primäre Ursache. Deshalb sind zuerst konservative Maßnahmen indiziert, wie gesunde Lebensführung, Gewichtsabnahme, Beckenbodentraining und die Behandlung von zugrunde liegenden internistischen Problemen. Da urologische Symptome häufig zusammen mit vaginaler Atrophie auftreten, sprechen sie meist positiv auf eine vaginal-lokale Östrogengabe an (14-16). Eine systemische MHT bringt nach den meisten Daten keine Besserung der Inkontinenz. Für die weiterführende Abklärung und Therapie sei auf die urologische Fachliteratur verwiesen.

Sexualität

Die Sexualität wird durch das Älterwerden und durch die Menopause beeinträchtigt. Rund 30% aller 35- bis 69-jährigen Frauen geben Symptome einer sexuellen Dysfunktion an, vor allem Libidoabnahme und Dyspareunie (2).

ABB. 5

Wirkung einer MHT auf die Sexualität bei Frauen mit vorzeitiger Menopause nach Bestrahlung beider Ovarien



Bei ganzkörperbestrahlten Patientinnen kann durch eine MHT (HRT) der Abfall der sexuellen Funktion verhindert werden, wogegen die mit Placebo behandelte Gruppe nach 3 Jahren eine massive Reduktion der sexuellen Funktion und der sexuellen Zufriedenheit aufweist. (nach 20; mit freundlicher Genehmigung reproduziert aus 4)

ABB. 6

Wirkung einer MHT auf das klimakterische Syndrom, evaluiert mit Hilfe der MRS II

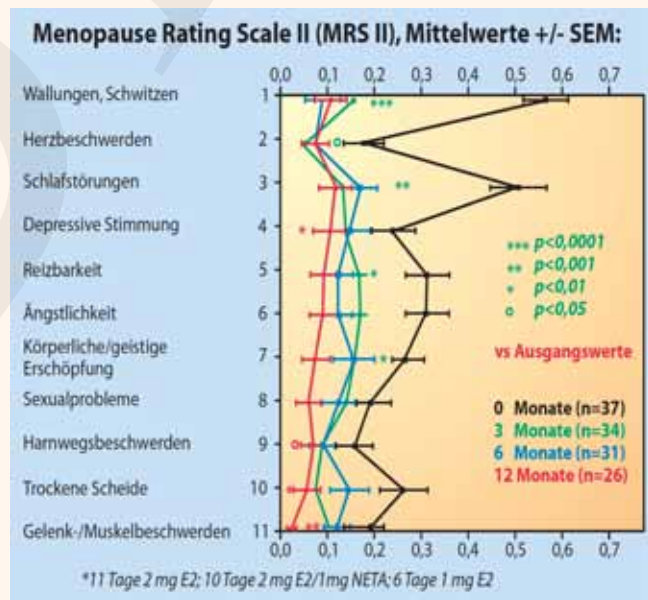


Illustration des Einsatzes der MRS II zur Verlaufskontrolle unter einer oralen Standard-Behandlung mit Trisequenz. Bei jeder Patientin wurde vor Behandlungsbeginn und nach den Behandlungsmonaten 3, 6 und 12 die MRS II erhoben. Damit kann der Therapieerfolg und die Verbesserung des HRQOL als Therapieziel objektiviert werden. (eigene Daten; mit freundlicher Genehmigung reproduziert aus 4)

Allerdings ist die sexuelle Antwort bei der Frau von der komplexen Kombination des durch hormonelle Faktoren modulierten spontanen Sexualtriebs mit psychologischen, interpersonellen,

umgebungs-, und situationsbedingten sowie somatisch-biologischen Faktoren abhängig und somit trotz einer Korrelation zwischen niedrigen Östradiol-Spiegeln und sexueller Dysfunktion nur teilweise hormonell gesteuert (17). Auch der zwischen 45 und 55 Jahren nur geringe klimakterische Androgenabfall (18) (Abb. 3) ist für einen Libidoabfall meist nicht entscheidend, ausser nach Hysterektomie oder nach bilateraler Oophorektomie (19).

Eine Abnahme der Libido im Klimakterium hat meist keine Folgen für die sexuelle Zufriedenheit und muss nur dann behandelt werden, wenn sie zu einem Leidensdruck führt. Eine Libidostörung, die für die betroffene Frau ein persönliches Leiden verursacht, wird mit Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) bezeichnet. Nach chirurgischer Menopause geben zwar 36 % eine erniedrigte Libido, aber nur 26 % eine HSDD.

Vor jeder hormonellen Behandlung einer Sexualstörung muss entschieden werden, ob zunächst eine internistische, psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung der Frau, eine Behandlung des Mannes oder je nach Situation eine Paartherapie oder Sexualtherapie einzuleiten ist. Liegt im Klimakterium eine hormonelle Ursache vor, so genügt meist eine kombinierte MHT (Abbildung 5; 20). Als Gestagenkomponente ist wegen der erwünschten androgenen Partialwirkung vor allem Norethisteron-Azetat geeignet. Tibolon ist wirksamer als eine Oestrogen-Gestagen-Gabe (21).

Eine Androgen-Therapie soll erst bei Versagen einer kombinierten MHT (inklusive Tibolon) oder bei Frauen nach Hysterektomie oder bilateraler Oophorektomie diskutiert werden, wobei das wirksame Testosteron-Patch leider nicht mehr erhältlich ist (22).

Lebensqualität

Entscheidend für das Wohlbefinden nach der Menopause ist die gesundheits-bezogene Lebensqualität (Health related quality of life = HRQOL). Die Menopause an sich beeinträchtigt die Lebensqualität nicht, jedoch kann diese als Folge klimakterischer Beschwerden mehr oder weniger stark vermindert sein. Frauen mit vasomotorischen Beschwerden weisen daher meist eine verminderte HRQOL auf (Abb. 4) (23, 24). Hier führt eine MHT zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität (Tab. 1) (25-29). Eine perorale und eine transdermale MHT sind dabei gleich wirksam (30).

Die WISDOM-Studie (31) und eine finnische Studie (32) zeigen beide, dass sich die HRQOL bei symptomatischen Frauen auch noch im höheren Alter durch eine MHT verbessern lässt. Andererseits wird bei postmenopausalen Frauen ohne vasomotorische Beschwerden durch eine MHT keine Verbesserung der HRQOL erzielt (25, 33-35).

Zur Verlaufskontrolle unter MHT empfiehlt sich die Verwendung eines einfachen, praxistauglichen und validierten Messinstrumentes zur Erfassung der klimakterischen Symptome und damit auch der HRQOL, z.B. die Menopause Rating Scale II (MRS II, siehe Teil 1 (1, 36); siehe Abbildung 6).

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Gartenstrasse 67, 4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Diffuse muskulo-skelettäre Schmerzen werden als Symptom des klimakterischen Syndroms oft unterschätzt. Sie werden durch eine negative Einstellung zur Menopause und durch Depressionen verstärkt und sprechen gut auf eine MHT an
- ◆ Objektive Veränderungen und subjektive Beschwerden einer urogenitalen Atrophie sind bei 25–50 % aller postmenopausalen Frauen vorhanden. Sie treten meist erst 4-6 Jahre nach der Menopause auf
- ◆ Bestehen nur lokal-vaginale Symptome, ist bei vulvo-vaginaler Atrophie die lokale Oestrogengabe der systemischen MHT überlegen und vorzuziehen. Die langfristige Anwendung von niedrigdosierten topischen vaginalen Östrogenpräparaten ist nicht kontraindiziert. Eine zusätzliche Gestagengabe ist nicht notwendig
- ◆ Rund 30% aller 35- bis 69-jährigen Frauen klagen über eines oder mehrere Symptome einer sexuellen Dysfunktion, deren Ursache aber meist nicht oder nicht allein endokrin bedingt ist
- ◆ In der Regel genügt zur Verbesserung einer endokrin-bedingten postmenopausalen sexuellen Dysfunktion eine MHT. Als Gestagen ist wegen seiner androgenen Partialwirkung Norethisteron-Azetat vorzuziehen. Tibolon ist bei sexueller Dysfunktion wirksamer als eine Östrogen-/Gestagenkombination
- ◆ Frauen mit gesichertem Androgenmangel (vorzeitige Menopause, Status nach Hysterektomie und/oder bilateraler Oophorektomie) benötigen bei HSDD in der Regel eine Behandlung mit Androgenen
- ◆ Bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden (v.a. mit vasomotorischen Symptomen) kann die HRQOL signifikant vermindert sein. Bei klimakterischen Symptomen und verminderter HRQOL führt eine MHT zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität

Message à retenir

- ◆ Les douleurs musculo-squelettiques diffuses sont souvent sous-estimées en tant que symptôme du syndrome climatérique. Elles sont renforcées par une attitude négative envers la ménopause et par des dépressions et répondent bien à un traitement hormonal de la ménopause (THM)
- ◆ Les changements objectifs et les symptômes subjectifs de l'atrophie urogénitale sont présents dans 25-50 % de toutes les femmes post-ménopausiques. Ils se manifestent habituellement seulement 4-6 ans après la ménopause
- ◆ Quand il n'y a que des symptômes locaux vaginaux, dans l'atrophie vulvo-vaginale, les oestrogènes locaux sont supérieurs et préférables à la thérapie systémique hormonale (THM). L'utilisation à long terme de faibles doses de préparations d'oestrogènes par voie vaginale n'est pas contre-indiquée. Une dose de progestatif supplémentaire n'est pas nécessaire
- ◆ Environ 30 % de toutes les femmes âgées de 35 à 69 ans se plaignent d'un ou de plusieurs symptômes de dysfonctionnement sexuel, mais dont la cause n'est généralement pas ou pas uniquement due à une cause endocrinienne
- ◆ En général une THM suffit pour améliorer une dysfonction sexuelle post-ménopausique. Comme progestatif la norethistérone-acétate est préférable en raison de son effet partiel androgénique. En présence d'une dysfonction sexuelle, la tibolone est plus efficace qu'une combinaison oestrogène/progestatif
- ◆ Les femmes ayant une carence en androgène établie (ménopause précoce, état après hystérectomie et/ou ovariectomie bilatérale) lors de « hypoactive Sexual Desire Disorder » ont généralement besoin d'un traitement par androgènes
- ◆ Chez les femmes présentant des symptômes de la ménopause (en particulier les symptômes vasomoteurs), la « Health Related Quality of Life » (HRQOL) peut être diminué de façon significative. En présence de symptômes climatériques et une HRQOL diminuée, la THM amène une amélioration significative de la qualité de vie

Literatur:

1. Birkhäuser M. Klimakterisches Syndrom Teil 1: Prävalenz und Therapie der vegetativen Störungen. *info@gynäkologie* 2013, Nummer 6: 16-23 (www.medinfo-verlag.ch/zeitschriften/info-gynaekologie/)
2. Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B et al. 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt? *J Gynäkol Endokrinol* 2013; 23 (4) (in press)
3. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37
4. Birkhäuser M. Präventionskonzepte und aktuelle Therapieempfehlungen in der Peri- und Postmenopause (2. vollständig überarbeitete Auflage). UNI-MED Verlag AG Bremen - London – Boston 2013 ISBN 978-3-8374-2181-1
5. Birkhäuser M.: Long-term substitution with combined transdermal hormone therapy: efficacy in the control of postmenopausal somatic and psychological symptoms. Abstract Volume Sixth International Congress on the Menopause, Bangkok, 29.10.-2. Nov. 1990
6. Stute P. Östrogene und Gelenkschmerzen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013; 11:208
7. Brincat MP, Muscat Baron Y, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8: 110–23
8. Sator P-G, Sator MO, Schmidt JB, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric* 2007; 10: 320–34
9. Castelo-Branco C, Figueras F, Martínez de Osaba MJ, et al. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29: 75–86
10. Rittlé L, Kang S, Voorhees JJ, et al. Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged human skin in vivo. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1129–40
11. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli E, et al. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 2007; 10: 298–305
12. Muscat-Baron Y, Brincat M, Galea R, et al. Intervertebral disc thickness in treated and untreated post-menopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 3566–70
13. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, et al. Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1994–9
14. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 509–22
15. Schiessl K. Urogenitaler Östrogenmangel im Senium. Bedeutung und Vorgehen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013; 11: 243–247
16. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010; 17: 194–203
17. Sarrel PM. Sexuality and Menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (Suppl): S26-S35
18. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 559-565
19. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Krititz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, Oophorectomy, and Endogenous Sex Hormone Levels in Older Women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 645–651
20. Syrjala K, Roth-Roemer SL, Abrams JR et al. Prevalence and Predictors of Sexual Dysfunction in Long-Term Survivors of Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3148-3157
21. Nathorst-Böös J and Hammar M. Effect on sexual life—a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; 26: 15–20
22. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13: 770–9
23. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flashes and night sweats. *Climacteric* 2012; 15: 1–5
24. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17–23
25. Hess R, Colvin A, Avis NE, et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008; 15: 422–8.
26. Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce JRB, et al. Quality of life after the menopause: Influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 618–24
27. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, et al.; Indivina 321 Study Group. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13: 116–23
28. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30