

Perimenopausale Blutungsstörungen

Ursachen, Diagnostik, Therapie

Die Perimenopause beschreibt den Zeitraum zwischen der Prämenopause und dem ersten Jahr nach der Menopause. Deshalb lassen sich perimenopausale Blutungsstörungen nicht exakt von denjenigen in der Prämenopause und der Postmenopause abgrenzen. Deswegen bezieht der folgende Beitrag die Diagnostik und die Therapie von prä- und postmenopausalen Blutungsstörungen (I) mit ein.

PETRA STUTE, MICHAEL VON WOLFF

In der Bewertung der Ursache, der Diagnostik und der Therapie von Blutungsstörungen muss grundsätzlich zunächst unterschieden werden, ob sich diese während der Prä-/Peri- oder der Postmenopause ereignen. Insbesondere in der Postmenopause sind verschiedene Ursachen zu unterscheiden. Diese sind im Kasten definiert und in ihrer Häufigkeit zusammengestellt. In *Tabelle 1* sind häufige Ursachen prämenopausaler, perimenopausaler und postmenopausaler Blutungen dargestellt.

Diagnostik

Blutungsstörung in der Prä-/Perimenopause

Das diagnostische Vorgehen bei akuter und chronischer Blutungsstörung unterscheidet sich im Wesentlichen in der Detailliertheit der Labordiagnostik. Für eine rasche Therapie der akuten Blutung ist beispielsweise eine Hormondiagnostik nicht unbedingt erforderlich. Um aber ein akutes Blutungsrezidiv oder eine chronische Blutung zu vermeiden, muss die Ursache der Blutung bekannt sein, um entweder kausal oder präventiv symptomatisch behandeln zu können. Die nachfolgend beschriebene Diagnostik soll möglichst viele Aspekte der Blutungsstörung berücksichtigen. Wenn die Ursache gefunden wurde, dann werden einige der genannten weiteren diagnostischen Schritte überflüssig sein.

Kasten:

Definitionen und Häufigkeiten

■ Abnorme uterine Blutung (AUB):

Jede uterine Blutung, die nicht auf den normierten Menstruationszyklus in der Prä-/Perimenopause zurückzuführen ist.

■ Postmenopausale Blutung:

Jede uterine Spontanblutung nach der Menopause (jährliche Inzidenz ca. 10%, vor allem in der frühen Postmenopause)

Die Grundlage einer jeden Diagnostik sind die Anamnese und die körperliche und gynäkologische Untersuchung, gefolgt von der Labordiagnostik und der Beurteilung des Endometriums.

Labordiagnostik

Hierzu gehören:

- Schwangerschaftstest
 - Nativpräparat und mikrobiologischer Abstrich der Portio bei Verdacht auf Zervizitis (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*)
 - zytologischer Abstrich der Portio, gegebenenfalls Biopsie
 - Hormonstatus: FSH, Östradiol (E2), Progesteron (> 3 ng/ml = Ovulation hat stattgefunden), TSH, Prolaktin, Gesamttestosteron.
- Gegebenenfalls weiterführende Labordiagnostik je nach Anamnese:
- Hämoglobin, Hämatokrit, gegebenenfalls Ferritin und CRP
 - Gerinnungsstatus: Thrombozytenzahl und zusätzlich bei Verdacht auf Gerinnungsstörung aPTT, PT, Faktor VIII, Willebrand-Faktor-Antigen und Aktivität, Blutungszeit beziehungsweise Thrombozytenfunktion
 - Blutgruppe
 - Transaminasen (ASAT, ALAT)
 - Kreatinin
 - Urinteststreifen (Ausschluss einer Proteinurie).

Beurteilung des Endometriums

Das Endometriumkarzinom muss bei einer Blutungsstörung, insbesondere in der Postmenopause, immer berücksichtigt werden.

Ein generelles Screening von asymptomatischen Frauen ohne Risikofaktoren wird zurzeit nicht emp-

Tabelle 1:

Häufige Ursachen von Blutungsstörungen in Abhängigkeit vom Alter

Prämenopause (reproduktive Phase) (reife Hypothalamus- Hypophysen-Ovar-Achse)	Perimenopause (instabile Hypothalamus- Hypophysen-Ovar-Achse)	Postmenopause (stabile Hypothalamus- Hypophysen-Ovar-Achse)
Alter: ca. 20 bis 40 Jahre	Alter: ca. 40 J. bis Menopause	
Anovulation	Anovulation	Atrophie
Schwangerschaft	Polyp	Malignom
Malignom	Myom	Hormontherapie
Polyp	Adenomyosis	
Myom	Malignom	
Adenomyosis		
rupturierte Ovarialzyste		
Ovarialtorsion		
Infektion		
endokrine Störung		
Gerinnungsstörung		
Medikamente		

fohlen. Möglicherweise ist eine gezielte Früherkennungsuntersuchung mit Vaginalsonografie und Endometriumbiopsie von Risikopatientinnen sinnvoll (2). In folgenden Situationen sollte eine Endometriumphathologie ausgeschlossen werden:

- Blutungsstörung bei Frauen > 40 Jahre
- Blutungsstörung bei Frauen < 40 Jahre und mit Risikofaktoren (z.B. chronische Anovulation, Adipositas, Östrogen- oder Tamoxifen-Therapie, Diabetes mellitus, anamnestisch Endometriumhyperplasie, positive Eigen- oder Familienanamnese für Endometrium-, Mamma-, Ovar- oder Kolonkarzinom)
- Blutungsstörung mit fehlendem Ansprechen auf eine Pharmakotherapie
- Frauen mit intaktem Uterus, die eine Östrogenmonotherapie erhalten (diese ist kontraindiziert!)
- Nachweis von atypischen Drüsenzellen beim zytologischen Abstrich der Portio
- Nachweis von Endometriumzellen beim zytologischen Abstrich der Portio bei Frauen > 40 Jahre.

Zur Beurteilung des Endometriums stehen nicht invasive und invasive Methoden zur Verfügung:

Nicht invasive Methoden

Im Vordergrund der nicht invasiven Methoden steht die Vaginalsonografie. Hierbei wird die doppelte Endometriumdicke im anterioposterioren Sagittalschnitt von Basalis zu Basalis bestimmt, ohne dass eventuelle Flüssigkeitsansammlungen im Cavum uteri miteinberechnet werden. Eine weitere Voraussetzung für die Beurteilung ist, dass das Endometrium homogen ist; jede fokale Läsion muss bei symptomatischen Frauen histologisch abgeklärt werden. Eine Sonografie sollte möglichst vom 4. bis 6. Zyklustag (ZT) durchgeführt werden. In der Proliferations-

phase beträgt die normale doppelte Endometriumdicke etwa 4 bis 8 mm, in der Sekretionsphase etwa 8 bis 14 mm (3). Diese Grenzwerte sind jedoch nicht standardisiert!

Invasive Methoden

Hierzu stehen die Endometriumbiopsie und klassisch die fraktionierte Abrasio in Kombination mit einer Hysteroskopie (HSK) zur Verfügung (4). Die Endometriumbiopsie mit Pipelle® wird der konventionellen Operation aufgrund der einfachen Handhabung und der relativ hohen Detektionsrate (99,6% für das postmenopausale und 91% für das prämenopausale Endometriumkarzinom) vielerorts vorgezogen. Die Endometriumbiopsie ist besonders zuverlässig, wenn mindestens die Hälfte des Endometriums vom Karzinom betroffen ist. Diesem «Restzweifel» kann man begegnen, indem zusätzliche histologische Untersuchungen (Re-Pipelle® oder besser HSK + fraktionierte Abrasio) beispielsweise bei persistierender, abnormer uteriner Blutung (AUB) trotz «benignem» Erstbefund durchgeführt werden.

Je nach Studie sind 5 bis 15% der Gewebeproben jedoch unzureichend beziehungsweise nicht aussagekräftig. In dieser Situation oder bei persistierender Blutung, Zervikalstenose, anderer geplanter Operation und bei Wunsch der Patientin sollte ebenfalls eine klassische operative Abklärung erfolgen.

Blutungsstörung in der Postmenopause

Die Diagnostik der postmenopausalen Blutung entspricht derjenigen der Blutungsstörung in der Prä-/Perimenopause. Für die Beurteilung des Endometriums ist die Frage zentral, ob eine Hormontherapie durchgeführt wird oder nicht.

Tabelle 2:

Medikamentöse Therapie der akuten prä- und perimenopausalen Blutung

Wirkstoff	Dosis	Anwendungsdauer	Wirkungseintritt	Kommentar
orale Östrogene	4 x 2,5 mg CEE/Tag bis Blutung minimal, dann 2 x 2,5 mg CEE/Tag	max. 25 Tage, dann MPA 1 x 10 mg/Tag über 10 Tage	Blutungsstopp nach ca. 10 Stunden	Äquivalenzdosen: 0,625 mg CEE = 2 mg E2V = 2 mg E2; zusätzliche Antiemetika- gabe empfohlen; Cave: Thromboserisiko
orales Gestagen	MPA: 2 x 10-20 mg/Tag MGA: 2 x 20-60 mg/Tag NET: 1-2 x 5 mg/Tag	mind. 5-10 Tage	Blutungsstopp nach ca. 72 Stunden; Cave: bei schmalem (denudiertem) Endometrium geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Östrogenen	bei Anämie evtl. Therapie über 1-2 Monate + Eisensubstitution
orales Antifibrinolytikum	Tranexamsäure 3-4 x 1-1,5 g/Tag		Blutungsstopp nach ca. 2-3 Stunden	Cave: Thromboserisiko

Abkürzungen: CEE = konjugierte equine Östrogene; E2V = Estradiolvalerat; E2 = Estradiol; MPA = Medroxyprogesteronacetat; MGA = Megestrolacetat; NET = Norethisteron

**Postmenopausale Blutung
bei nicht erfolgter Hormontherapie**

Ein Endometriumkarzinom ist unwahrscheinlich, wenn das Endometrium sonografisch schmal und homogen ist. Die Grenzen, ab denen eine Endometriumdicke als suspekt eingestuft wird, sind international verschieden. Gemäss der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wird bei postmenopausaler Blutung eine einfache (!) Endometriumdicke > 5 mm als suspekt und als histologisch abzuklären eingestuft (2). Das American College of Obstetricians and Gynecologists dagegen definiert bei postmenopausaler Blutung eine doppelte (!) Endometriumdicke von ≤ 4 mm als nicht weiter abklärungsbedürftig (die sonografische Sensitivität für die Detektion eines Endometriumkarzinoms beträgt bei einer Grenze der doppelten Endometriumdicke von 4 mm 96%) (5). Eine Endometriumbiopsie sollte jedoch durchgeführt werden, wenn:

- die doppelte Endometriumdicke > 4 mm (fokal oder global) beträgt
- das Endometrium eine diffuse oder fokale Hyperchogenität zeigt
- das Endometrium nicht adäquat beurteilbar ist
- die Blutung persistiert.

**Postmenopausale Blutung
bei erfolgter Hormontherapie**

Es gibt keine international definierten Grenzen für eine abnorme doppelte Endometriumdicke in der Prämenopause oder bei Medikamenteneinnahme (Hormontherapie, SERM). Dennoch soll im Folgenden ein Vorschlag zur Problemlösung gemacht werden.

■ **Status nach Östrogen-Monotherapie**
Eine Östrogen-Monotherapie ist bei intaktem Uterus

kontraindiziert. Die Sonografie ist keine geeignete Methode, um in dieser Situation eine Endometriumhyperplasie respektive ein Endometriumkarzinom auszuschliessen.

■ **Status nach sequenzieller Östrogen-Gestagen-Therapie**

Wenn eine Menorrhagie oder eine Hypermenorrhö unter einer solchen Therapie auftritt, dann sollte zu Zyklusbeginn (4.–6. ZT) eine Sonografie durchgeführt werden. Eine doppelte Endometriumdicke von < 5 mm gilt dann als sicher. Wenn die doppelte Endometriumdicke jedoch > 4 mm beträgt, ist eine Endometriumbiopsie indiziert. Erwartungsgemäss werden bei diesem Grenzwert 50 bis 75% der Frauen mit Blutungsstörung und Anwendung einer sequenziellen Östrogen-Gestagen-Therapie einer Endometriumbiopsie zugeführt. Bei klinischen Hinweisen auf eine Organpathologie, bei einer Persistenz der Blutung oder bei Therapieresistenz ist immer eine histologische Abklärung indiziert.

■ **Status nach kontinuierlich-kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie**

Wenn während der ersten 6 Monate einer solchen Therapie eine Blutungsstörung auftritt, bedarf dies noch keiner Diagnostik. Eine Beurteilung des Endometriums mit Sonografie und Endometriumbiopsie ist indiziert, wenn:

- die Blutungsstörung unter dem gleichen Präparat > 6 Monate anhält
- während einer kontinuierlich-kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie eine Blutung nach einer Phase der Amenorrhö erstmals auftritt oder
- die Blutung trotz hormoneller Manipulation (z.B. Anpassung des Gestagen-Anteils) persistiert.

Therapie

Akute Blutung

Entscheidend für die Therapiewahl bei akuter Blutung ist die hämodynamische Stabilität der Patientin. Die hämodynamisch instabile Patientin erfordert gegebenenfalls eine Transfusion und ein operatives, ursachenadaptiertes Vorgehen.

Im Folgenden soll nur auf die hämodynamisch stabile Patientin eingegangen werden. In diesem Fall ist die hormonale Therapie die Therapie der ersten Wahl (Tabelle 2).

Die Behandlungsstrategie ist bei einer perimenopausalen Patientin ähnlich derjenigen bei einer prämenopausalen. Allerdings sollte bei perimenopausalen Frauen das höhere Thromboserisiko (Tabelle 3) berücksichtigt werden, Östrogene sollten eher transkutan und weniger oral gegeben und zudem sollte kein Ethinylöstradiol verabreicht werden.

Bei hohem Thromboserisiko ist die hormonale Therapie mit Östrogenen kontraindiziert.

Bei kontraindizierter Östrogen-Therapie ist eine Gestagen-Monotherapie oder das operative Vorgehen mit Hysteroskopie und Endometriummablation zu erwägen. Die Endometriummablation ist einer Kürettage oder einer Embolisation der Arteria uterina vorzuziehen.

Chronische Blutung in der Prä-/Perimenopause

Das Therapieziel bei chronischer Blutung in der Prämenopause sind die (Wieder-)Herstellung regelmäßiger Zyklen und die Prävention der Endometriumhyperplasie respektive des Endometriumkarzinoms. Je nach Ursache gelingt das mit:

- einer Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung
- einer Pharmakotherapie oder
- einer Operation.

Die im Folgenden dargestellten Therapieoptionen gelten für Frauen ohne Nachweis einer organischen Ursache der Blutungsstörung. Auf die Therapie einer Brachy- und/oder einer Hypomenorrhö wird nicht eingegangen.

Chronische Hypermenorrhö und/oder Menorrhagie (abnormes Blutvolumen)

Die medikamentöse Therapie in der first line besteht aus:

- Hormonspirale Levonorgestrel-IUD (Reduktion des Blutverlustes um 75–95%) (6)
- nichtsteroidalen Antirheumatika vom 1. bis zum 5. ZT beziehungsweise bis Blutungsende (Reduktion des Blutverlustes um 20–40%) (7)
 - Mefenaminsäure 3 x 500 mg/Tag
 - Naproxen 2 x 500 mg am 1. ZT, dann 250–500 mg/Tag
 - Ibuprofen 3 x 400 mg/Tag
- (Zurückhaltung in der Perimenopause): kombinierter hormonaler Kontrazeption (30–35 µg

Ethinylestradiol enthaltende kombinierte orale Kontrazeptiva, Pflaster, Ring) im klassischen Regime (21/7) oder Langzyklus (3–4 x 21/7) (Reduktion des Blutverlustes um 40%) (8).

Die medikamentöse Therapie in der second line besteht aus:

- Antifibrinolytika (9, 10)
 - Tranexamsäure 3–4 x 1,0–1,5 g/Tag vom 1. bis zum 5. ZT (Reduktion des Blutverlustes um 35–60%)
- oralen Gestagenen vom 15. bis zum 26. ZT oder jeweils vom 1. bis zum 12. Tag des Kalendermonats (nur bei Anovulation sinnvoll) (11)
 - Medroxyprogesteronacetat: 5–10 mg/Tag
 - Norethisteronacetat: 1–2 x 5 mg/Tag
 - Duphaston 1–2 x 10 mg/Tag
 - mikronisiertes Progesteron 200–300 mg/Tag
- GnRHa plus «add back»-Hormontherapie
- Desmopressin (dDAVP) ab 1. ZT bei Willebrand-Jürgens-Syndrom.

Operative Therapie

Die operativen Therapieoptionen umfassen Endometriummablation und -resektion sowie Hysterektomie (12, 13).

Bei Oligo- und Polymenorrhö (Störung der Menstruationsfrequenz)

- ovulatorische Oligomenorrhö: keine Therapie erforderlich
- ovulatorische Polymenorrhö: keine Therapie erforderlich (Ausnahme: Anämie, Beeinträchtigung der Lebensqualität)
- anovulatorische Oligo- und Polymenorrhö:
 - orale Gestagene vom 15. bis zum 26. ZT:
 - Medroxyprogesteronacetat: 5–10 mg/Tag
 - Norethisteronacetat: 1–2 x 5 mg/Tag
 - Duphaston 1–2 x 10 mg/Tag
 - mikronisiertes Progesteron 200–300 mg/Tag

Tabelle 3:

Hereditäre und erworbene Thrombophilie

Hereditäre Thrombophilie	Erworbene Thrombophilie
Faktor-5-Leiden-Mutation	aktuelle/vorangehende venöse Thromboembolie
Prothrombin-Genmutation	Malignom
Protein-S-Mangel	liegender zentraler Venenkatheter
Protein-C-Mangel	grosse Operation
Antithrombin-III-Mangel	Trauma, Immobilisation
Dysfibrinogenämie (selten)	Herzinfarkt, Apoplex
	Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom
	myeloproliferative Erkrankung
	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
	nephrotisches Syndrom
	Alter > 35 Jahre und Nikotinabusus

- Östrogen-Gestagen-Präparat vom 15. bis zum 26. ZT, wenn keine ausreichende endometriale Östrogenwirkung in der ersten Zyklushälfte vermutet wird
- (Zurückhaltung in der Perimenopause): kombinierte hormonale Kontrazeptiva.

Postmenopausale Blutung

Bei Frauen ohne erfolgter Hormontherapie

Wenn eine Organpathologie ausgeschlossen wurde, ist eine Therapie nicht zwingend indiziert.

Bei Frauen mit erfolgter Hormontherapie

Wenn eine Organpathologie ausgeschlossen wurde, kann das Hormonpräparat wie folgt gewechselt werden:

- bei sequenzieller Östrogen-Gestagen-Therapie: Therapieversuch mit Anheben der Gestagendosis und/oder Wechsel des Gestagen-Typs (19-Nortestosteronabkömmling), Einlage eines Levonorgestrel-IUD oder operatives Vorgehen (Endometriumbiopsie, Hysterektomie)
- bei kontinuierlich kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie: Therapieversuch mit Anheben der Gestagendosis und/oder Wechsel des Gestagentyps (19-Nortestosteronabkömmling) oder Senken der Östrogendosis, Wechsel zu einer sequenziellen Östrogen-Gestagen-Therapie, Einlage eines Levonorgestrel-IUD oder operatives Vorgehen (Endometriumbiopsie, Hysterektomie). ■



Prof. Dr. med. Michael von Wolff
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch

und
PD Dr. med. Petra Stute



Beide:
Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik
Inselspital Bern
3010 Bern

Merkmale

- Bei einer peri- und einer postmenopausalen Blutungsstörung muss als Ursache immer ein Malignom in Betracht gezogen werden.
- Bei einer akuten Blutung in der Perimenopause, die keine operative Intervention erfordert, kann nach histologischer Endometriumbiopsie ein endokriner Therapieversuch mit Östrogenen, gefolgt von Gestagenen, erwogen werden.
- Eine Therapie der chronischen perimenopausalen Blutung erfolgt nach histologischer Endometriumbiopsie primär mit Levonorgestrel-IUD, nichtsteroidalen Antirheumatika oder sekundär mit Tranexamsäure, Gestagenen usw.
- Die Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Blutung ist abhängig davon, ob und welche Hormone verabreicht werden.

Quellen:

1. von Wolff M., Stute P. (Hrsg.; Autoren): Blutungsstörungen. In: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin – Praxisbuch. 1. Auflage. Schattauer Verlag. Stuttgart 2013.
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/034, Entwicklungsstufe: 2k, 2008 (z.Z. in Überarbeitung).
3. Ass. Profs Gynecol & Obstet: APGO educational series on women's health issues: Clinical management of abnormal uterine bleeding. Mai 2002.
4. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP.: The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer 2000;15; 89: 1765–72.
5. Americ. Coll. Obstet & Gynecol (ACOG): The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 440. Obstet Gynecol 2009; 114: 409.
6. Lethaby AE, Cooke I, Rees M.: Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002126.
7. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD000400.
8. Farquhar C, Brown J.: Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD000154.
9. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I.: Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD000249.
10. Lumsden MA, Wedisinghe L.: Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 2089–95.
11. Lethaby A, Irvine G, Cameron I.: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD001016.
12. Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J.: Endometrial resection / ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD001501.
13. Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, et al.: Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. BMJ 2010; 341:c3929.

Interessenkonflikte: keine.