

NAMS Nordamerikanische Menopause Gesellschaft

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

PD. Dr. Petra
Stute, Bern

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Frauenklinik, Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



New Findings from the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) Randomized Trial

Overview of the KEEPS Rational, Design & Study Population

KEEPS Vascular Imaging Findings

KEEPS Cognitive Function Outcomes



Timing Hypothese

**Bei einem HRT Start < 60. LJ bzw.
innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause
ist ein günstiger Effekt auf das Herz zu erwarten.**

Studie (I)

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



N = 727 Frauen im Alter von 42 – 59 Jahren

(Durchschnittsalter 52.7, max. 3 Jahre postmenopausal)

Studiendauer = 48 Monate

Multicenter doppel-blinde placebo-kontrollierte RCT

Behandlungsarme:

- **Oral konjugierte equine Estrogene (o-CEE) 0,45 mg/d**
- **Transdermales Estradiol (t-E2) 50 µg/d**
- **Placebo**

(Die aktiven Behandlungsarme erhielten zyklisch mikronisiertes Progesteron, 200 mg/d x 12 Tage/Monat)

Studie (II)

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Primäre Endpunkte

- Fortschreiten einer Arteriosklerose bestimmt durch Intima-Media-Dickenmessung (IMT) der Carotis
- Entwicklung/Progression der Kalzifikation der Koronararterien

Sekundäre Endpunkte

- KHK Risikofaktoren/Biomarker (Blutdruck, Lipide, HOMA-Insulinresistenz)
- Kognition und Stimmung/Depression (Zusatzstudie)
- Vasomotorische Symptome, Sexualfunktion, QOL
- Knochenmineraldichte
- Mammographische Brustdichte/Brustbefunde (Zusatzstudie)

Ergebnisse (I)

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Faktor	O-CEE	T-E2
Systolischer Blutdruck	neutral	neutral
Diastolischer Blutdruck	neutral	neutral
LDL-Cholesterin	vorteilhaft	neutral
Triglyzeride	nachteilig	neutral
HDL-Cholesterin	vorteilhaft	neutral (?)
Nüchtern-Glukose	neutral	vorteilhaft
HOMA-IR	neutral	vorteilhaft
IL-6	neutral	neutral
CRP	nachteilig	neutral

* Soweit nicht anders angegeben, gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

+ $p=0,0497$

Ergebnisse (II)

Weltkongresse 2013

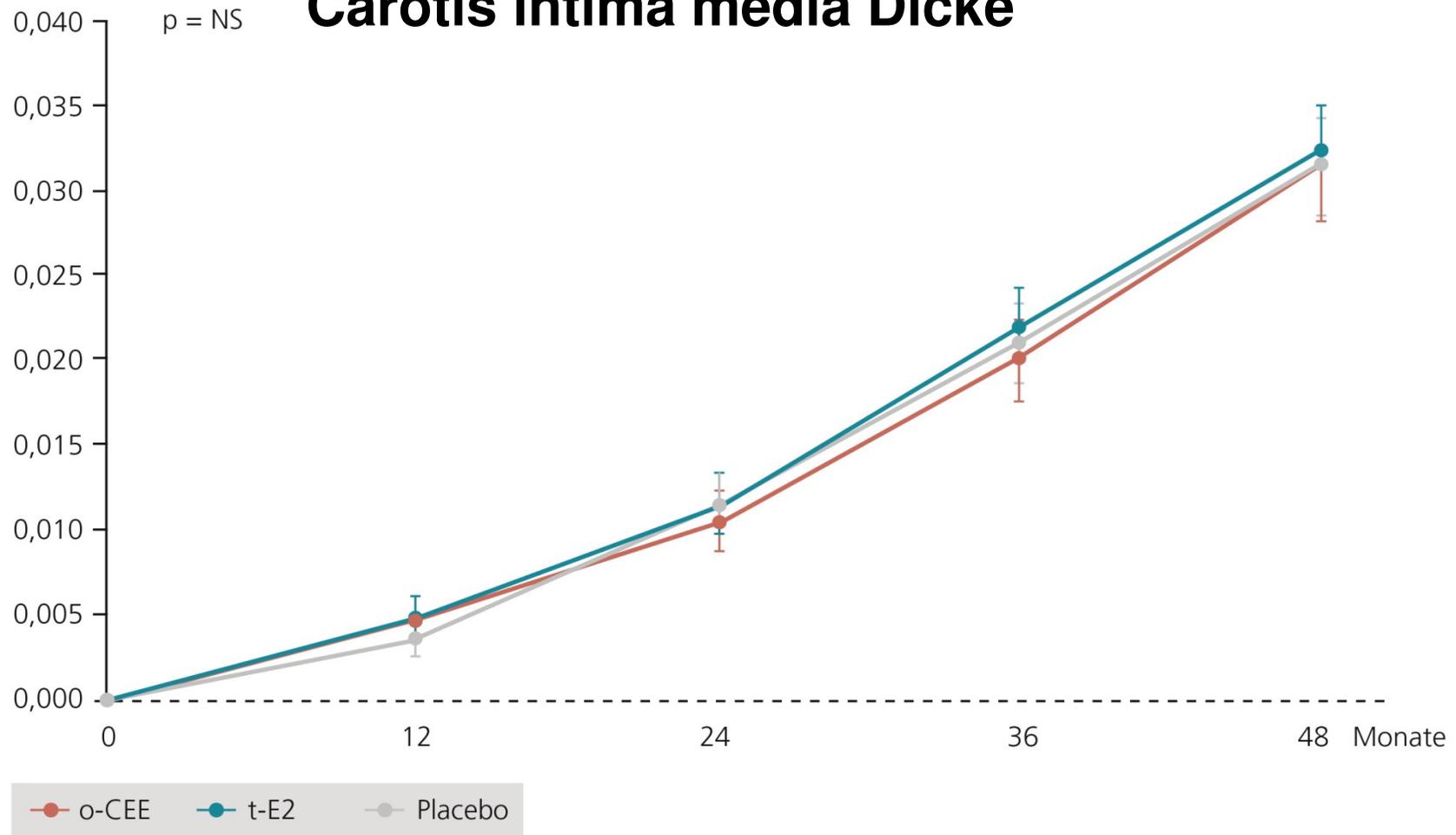
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



CIMT

p = NS

Carotis intima media Dicke



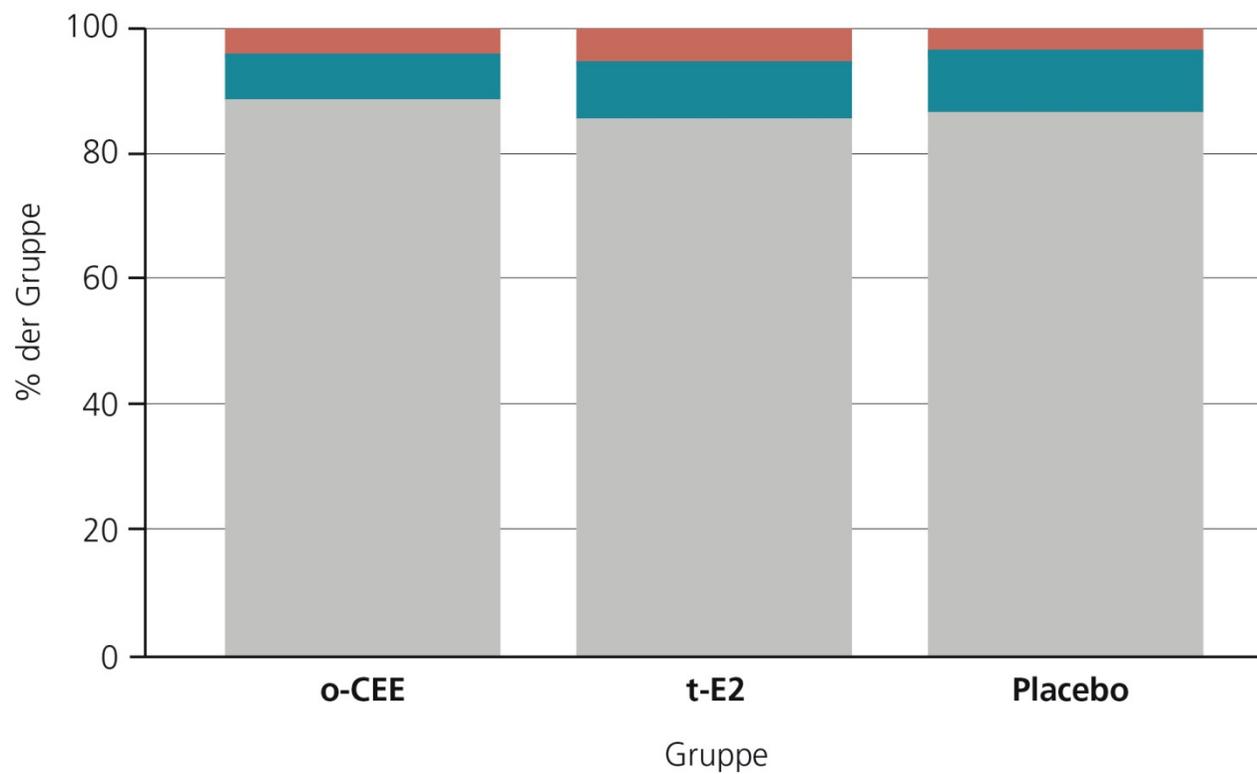
Ergebnisse (III)

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Koronarkalk



p = NS

Score	Schweregrad
Agatston-Score-Klassifikation	
0	Keine Kalzifikation
> 0-10	Minimale Koronarkalzifikation
> 10-100	Leichte Koronarkalzifikation
> 100-400	Mäßige Koronarkalzifikation
> 400	Schwere Koronarkalzifikation

Ergebnisse (IV)

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Event	O-CEE	T-E2	Placebo	p-Wert*
Kardiovaskuläre Erkrankung (MI)	0	1	0	0.43
Schlaganfall	0	0	0	N/A
Venöse Thrombosen	0	1	1	0.72
Brustkrebs	3	3	2	0.70
Endometriumkarzinom	2	1	0	0.45
Endometriale Hyperplasie	2	1	1	0.99
Todesfälle (alle Ursachen)	1	0	0	0.44

* berechnet durch Chi Square (mit Korrektur nach Yates) für beide Estrogengruppen gepoolt vs. Placebo (2x2 Tabelle)



Frauen in der frühen Postmenopause, die sequentiell mit Östrogenen und Progesteron über 4 Jahre behandelt werden:

- Wirkungen auf bekannte KHK Risikofaktoren grundsätzlich vorteilhaft
- Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)
 - Langsames Voranschreiten
 - Keine Unterschiede in der Veränderungsrate durch die Behandlung
- Koronarkalk (CAC)
 - Trend zu verringerter CAC-Progression sowohl unter o-CEE als auch unter t-E2 bei Frauen mit Baseline-CAC > 0
- Kein signifikanter Anstieg von schweren unerwünschten Ereignissen



Warum hat **KEEPS (bisher)** nicht die **Timing Hypothese bestätigt?**

1. Lag es am Progesteron?
2. Wurde der „richtige“ Messort für den Surrogatmarker CIMT gewählt?
3. War das Zeitintervall zur Menopause noch zu gross?
4. War die Östrogendosis ausreichend?



Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment of Risk in Asymptomatic Women

Marian Limacher, MD, FACC, FAHA

Professor, University of Florida



- Seit 1984 sterben in den USA mehr Frauen als Männer an kardiovaskulären Erkrankungen (CVD).
- Unterschiedliche Gewichtung der KHK Risikofaktoren für Männer und Frauen.
- Ziel: Screening von asymptomatischen Frauen



Framingham Risk Score: 10-Jahres-Risiko für CVD

www.nih.gov (search NCEP) oder

<http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp?usertype=prof>

- Alter
- Cholesterol
- Blutdruck
- Diabetes
- Nikotinabusus

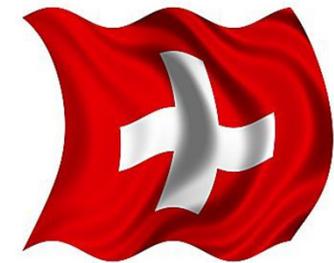




AGLA Risikoscore: 10-Jahres-Risiko für CVD

<http://www.agla.ch/risikoberechnung/agla-risikorechner>

- Alter
- Cholesterol, Triglyceride
- Blutdruck
- Diabetes
- Nikotinabusus
- Familiäre CVD Belastung





Ideale Kardiovaskuläre Gesundheit (alle Parameter müssen erfüllt sein)

- Gesamt-Cholesterol < 200 mg/dl (unbehandelt)
- Blutdruck < 120/80 mmHg (unbehandelt)
- Nüchtern-BZ < 100 mg/dl (unbehandelt)
- BMI < 25
- Kein Nikotin
- Bewegung:
 - ≥ 150 min/Woche moderate Intensität
 - ≥ 75 min/Woche hohe Intensität oder Kombination
- Gesunder Ernährungsstil

*Mosca L et al.,
Guidelines for the prevention of CVD in Women – 2011 Update:
a guideline from the American Heart Association. Circulation 2011*



Hohes Kardiovaskuläres Risiko: ≥ 1 Hochrisikosituation

- Klinisch manifeste KHK
- Klinisch manifeste zerebrovaskuläre Erkrankung
- Klinisch manifeste pAVK
- Abdominales Aortenaneurysma
- Chronische Nierenerkrankung im Endstadium
- Diabetes mellitus
- 10-Jahres-Risiko für CVD $\geq 10\%$



Erhöhtes CVD Risiko, wenn ≥ 1 Risikofaktor

- Nikotin
- Blutdruck $\geq 120/80$ mmHg (oder Therapie)
- Gesamt-CH ≥ 200 mg/dl, HDL-CH < 50 mg/dl (oder Therapie)
- Adipositas
- Ungesunde Ernährung, Körperliche Inaktivität
- Fam. CVD Belastung bei 1° Verwandte (Männer < 55 . LJ, Frauen < 65 . LJ)
- Metabolisches Syndrom
- Zeichen einer fortgeschrittenen subklinischen Atherosklerose
- Autoimmunerkrankungen mit Gefäßbeteiligung (SLE, RA)
- Anamnestisch Präeklampsie, SIH, Gestationsdiabetes



Wie screenen?

- Framingham Score (Verlaufskontrolle in Abh. vom Risiko)
- Nicht empfohlen (USPSTF 2009)
 - Ruhe- und Belastungs-EKG,
 - Labor: Homocystein, Lp(a), BB, hs CRP
 - Carotis Intima Media Dicke (CIMT)
 - Koronarkalk (CAC)



Was tun?

- Lebensstilintervention (Bewegung, Ernährung, kein Nikotin)
- Gewichtskontrolle
- Ggf. Omega-3-Fettsäuren (EPA 1800 mg/Tag)
- Ggf. medikamentöse Blutdruck-, Lipid-, Glukosekontrolle

Was nicht tun?

- HRT
- Antioxidantien (Vit. E, C, Betakarotin)
- Folsäure (Ausn: reproduktives Alter), Vit. B6, B12
- ASS bei gesunden Frauen < 65 Jahren

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Im Rahmen der Jahreskontrolle Erfassen des Framingham oder AGLA-Risikoscores für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der nächsten 10 Jahre.
- Bei moderatem oder hohem Risiko Vorstellung beim Hausarzt oder Kardiologen.



Obesity, Hormones & Health at Midlife: When Fat Takes on a Life of Its Own

Nanette Santoro, MD

Professor and E Stewart Taylor Chair of ObGyn

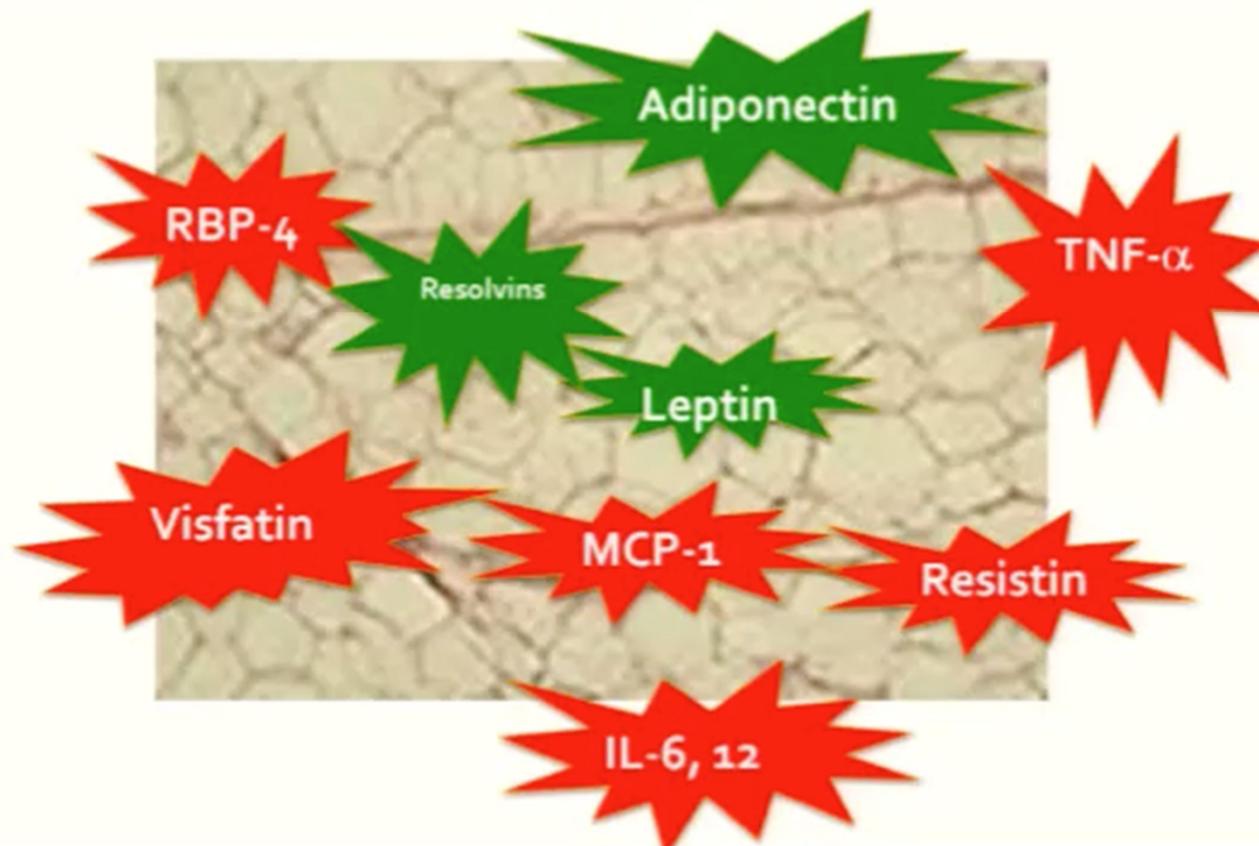
University of Colorado School of Medicine



Adipositas tötet

- **Steigende Mortalität ab BMI 25**
- **Morbidität**
 - Diabetes mellitus Typ II (4faches Risiko bei BMI > 23)
 - Hypertonie (2faches Risiko bei BMI > 25)
 - Kardiovaskuläre Erkrankung (2faches Risiko bei BMI > 25)
 - Cholezystolithiasis
 - Arthrose
 - Malignome: Brust, Kolon, Endometrium (5fach)

Adipose Tissue is an Endocrine Organ





Gewichtszunahme > hormonelle Veränderung?

Hormonelle Veränderung > Gewichtszunahme?

- Während 3 Jahre Zunahme von Gewicht (2 ± 5 kg) und Bauchumfang (2 ± 5 cm) unabh. vom Menopausenstatus und hormonellen Parametern.
(*SWAN Study, Sternfeld et al., Am J Epidemiol 2004*)
- Veränderungen des Körpergewichts und Bauchumfang führen zu Veränderungen der Sexualhormone und nicht umgekehrt.
(*SWAN Study, Wildman RP et al., J Clin Endocrinol Metab 2012*)
- Gewichtsabnahme mit Diät +/- Sport reduziert Serumsteroidhormonkonzentration und erhöht SHBG i.S. bei postmenopausalen Frauen.
(*Campbell KL et al., J Clin Oncol 2012*)



Schlaf, Gewicht, Metabolismus und Menopause

- „mysteriöser“ Zusammenhang
- Die metabolische Rate nimmt ab der 5. Lebensdekade um 25% ab (geringerer Bedarf ca. 250-300 kcal/Tag).
- Funktionelle Einschränkung bei ca. 30% der 45-Jährigen
- Schlechte Schlafqualität in der menopausalen Transition.
- Schlechter Schlaf ist mit schlechter Nahrungsmittelwahl, Gewichtszunahme und Tagesmüdigkeit verbunden.



New & Emerging Weight Management Strategies: What does it mean for your practice?

Steven R Smith, MD

Scientific Director,

Translational Research Institute for Metabolism and Diabetes

Professor, Sanford Burnham Medical Research Institute

Orlando Florida



- **Es gibt eine Behandlungslücke zwischen Diät /Lifestyle Modifikation (wenig effektiv für viele) und bariatrischer Chirurgie (zu riskant für viele).**
- **Multifaktorielle Klassifikation der Adipositas (nicht nur BMI und Bauchumfang), um die Therapieindikation und –wahl zu unterstützen.**

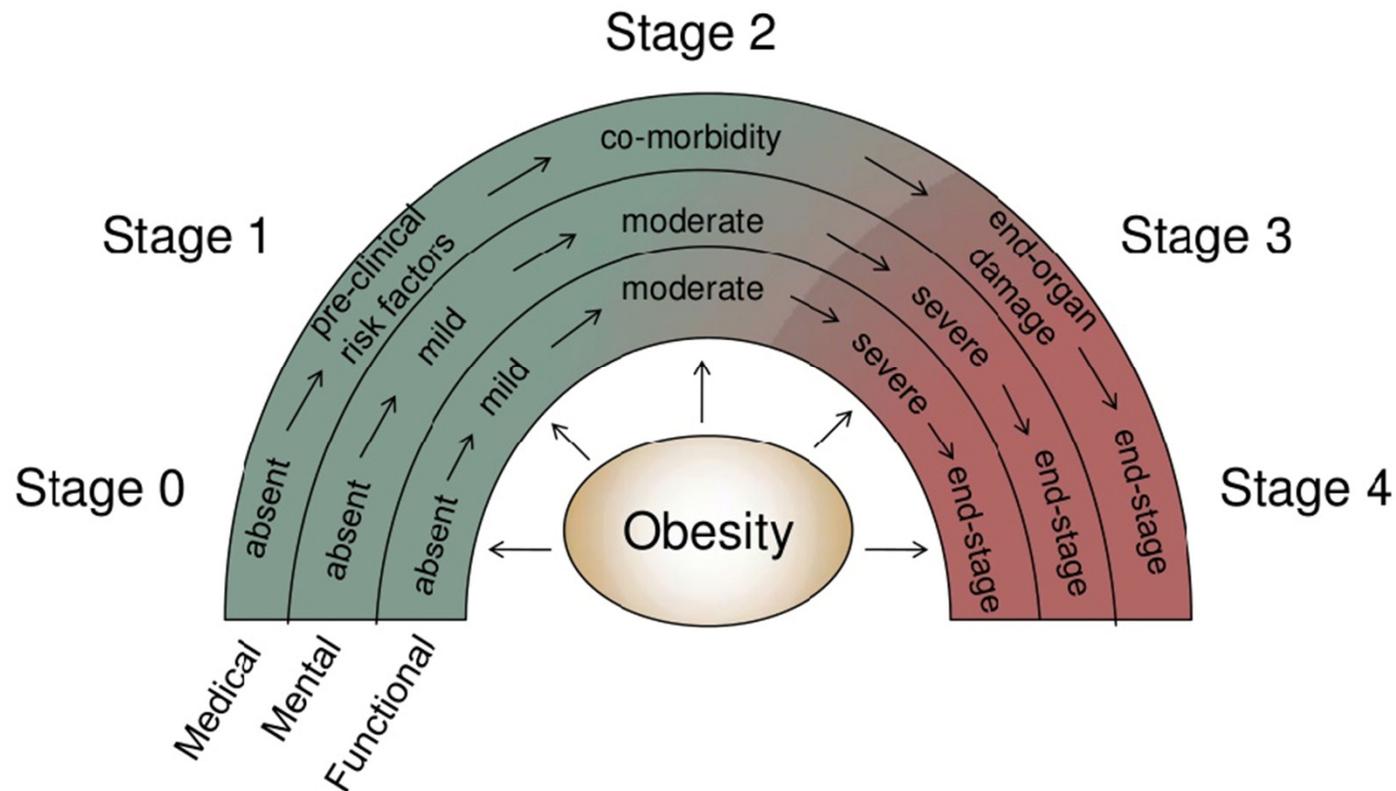
Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Edmonton Obesity Staging System (EOSS)



www.drsharma.ca

Sharma AM & Kushner RF, *Int J Obes* 2009

Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Stadium 0

Körperlich aktive Frau mit BMI 32,

Stadium 1

38-jährige Frau mit BMI 59,

Stadium 2

32-jähriger Mann mit BMI 36,

Stadium 3

49-jährige Frau mit BMI 67,

Stadium 4

45-jährige Frau mit BMI 54,
Rollstuhl bei ausgeprägter Arthritis und Dyspnoe,
Angststörung

Class II, Stage 2 Obesity

Class III, Stage 3 Obesity

Class III, Stage 4 Obesity

Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Expected Weight Loss with Currently Approved and Investigational Drugs

* **Orlistat**
= Lipasehemmer

* **Topiramate**
= Antikonvulsivum,
Antimigränemedikament

* **Bupropion**
= SSNDR
(Antidepressivum,
Raucherentwöhnung)

* **Liraglutid**
= Antidiabetikum,
Glucagon-like
Peptid-1-Analogon (GLP-1)

Agent	Drug	Placebo	Net weight loss
	Phentermine	2.8 kg	4.0 kg
	Orlistat	3.5 kg	3.0 kg
	Topiramate	1.7 kg	2.8 kg
	Bupropion	2.8 kg	3.2 kg
	Topiramate/phentermine	2.5 kg	12.2 kg
	Bupropion/naltrexone	1.9 kg	6.2 kg
	Bupropion/zonisamide	2.9 kg	4.3 kg
	Pramlintide/metreleptin	No placebo	12.7 kg (vs. No placebo)
	Lorcaserin	3.4 kg	4.8 kg
	Liraglutide	2.8 kg	4.4 kg
	Cetilistat	2.8 kg	1.5 kg
	Tesofensine	2 kg	9.2 kg
	Velneperit	4.3 kg	2.8 kg

Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. Clin Pharmacol Ther. 2011 Jul;90(1):40-51



Neue Pharmakotherapien bei Adipositas

- **Lorcaserin - Belviq™**
- **Phentermin / Topiramamat - Qsymia™**



Lorcaserin - Belviq™

- Selektiver 5-HT_{2c} Rezeptor Agonist
- 5-HT_{2c} Rezeptoraktivierung von Proopiomelanocortin (PMOC) Neuronen > ... > steigert Sättigungsgefühl
- FDA Zulassung 6/2012 (Zulassungsstudie 2 Jahre)
- Indikation (I): BMI > 30
- Indikation (II) BMI > 27 + mind. 1 gewichtsbedingte Komorbidität
(Hypertonie, DMT2, Dyslipidämie)
- Dosierung: 2x10 mg/die oral
- Stopp, wenn nach 12 Wochen keine Gewichtsreduktion um 5%

Studie

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



TRI

- Doppelblindstudie RCT über insgesamt 2 Jahre
- N=3182 mit mittlerem BMI 36
- 1. Teil: Lorcaserin 2x10mg/die vs. PLZ im 1. Jahr
- 2. Teil: Lorcaserin weiter oder auch PLZ vs. PLZ im 2. Jahr
- Ernährungs- und Bewegungsberatung für alle
- Compliance im 1. Jahr: Lorcaserin 55% und PLZ 45%
- Erfolgreiche Lorcaserin-Anwender im 1. Jahr konnten ihr Gewicht im 2. Jahr mit Lorcaserin (68%) besser halten als mit PLZ (50%)
- NW: Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel



Phentermin / Topiramate - Qsymia™

- Phentermin: fördert die Freisetzung von Katecholaminen
- Topiramate: unbekannt, GABA-erg
- FDA Zulassung 7/2012
- Indikation (I): BMI > 30
- Indikation (II) BMI > 27 + mind. 1 gewichtsbedingte Komorbidität
(Hypertonie, DMT2, Dyslipidämie)
- Kontraindikation: Schwangerschaft
(erhöhtes Risiko für LKG-Spalten)
- Ärztetraining vor Verschreibung empfohlen!

Qsymia Healthcare Provider Training Program

Complete the program and understand potential risks of Qsymia for females of reproductive potential.

Start Now



EQUIP: Weight Loss Over 56 Weeks

- Doppelblindstudie RCT über 1 Jahr
- Mittlerer BMI 42
- Phen/TPM (3.75/23 mg) low-dose (n=241)
- Gewichtsverlust $\geq 5\%$ des Ausgangsgewichts bei
 - 67% (Phen/TPM high-dose) vs. 45% (Phen/TPM low-dose)
 - vs. 17% (PLZ)
- Positiver Einfluss auf metabolische Parameter (v.a. Phen/TPM high-dose vs. PLZ)
- NW: Mundtrockenheit, Parästhesie, Obstipation, Schlafstörung

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Das Gewicht nimmt mit zunehmendem Alter zu.
- Dies führt u.a. zu hormonellen Veränderungen.
- Neue auf die Therapieindikation ausgerichtete Klassifikation der Adipositas.
- In den USA seit 2012 neue Pharmakotherapie für die Behandlung der Adipositas: Belviq™ und Qsymia™
- Strenge Indikationsstellung.



The Postmenopausal Ovary Risks & Benefits of Elective Oophorectomy: Data vs. Dogma

William H Parker, MD

John Wayne Cancer Institute

at Saint John's Health Center



Dogma

- „die prophylaktische bilaterale Ovariectomie (OVX) bei Frauen über 40 Jahren verhindert > 1000 Ovarialkarzinome pro Jahr (USA).

Sightler, Obstet Gynceol 1991

Folge (USA)

- HE (benigne Erkrankung) + prophylaktische OVX
 - 1965: 25%
 - 2004: 54%

Hypothese

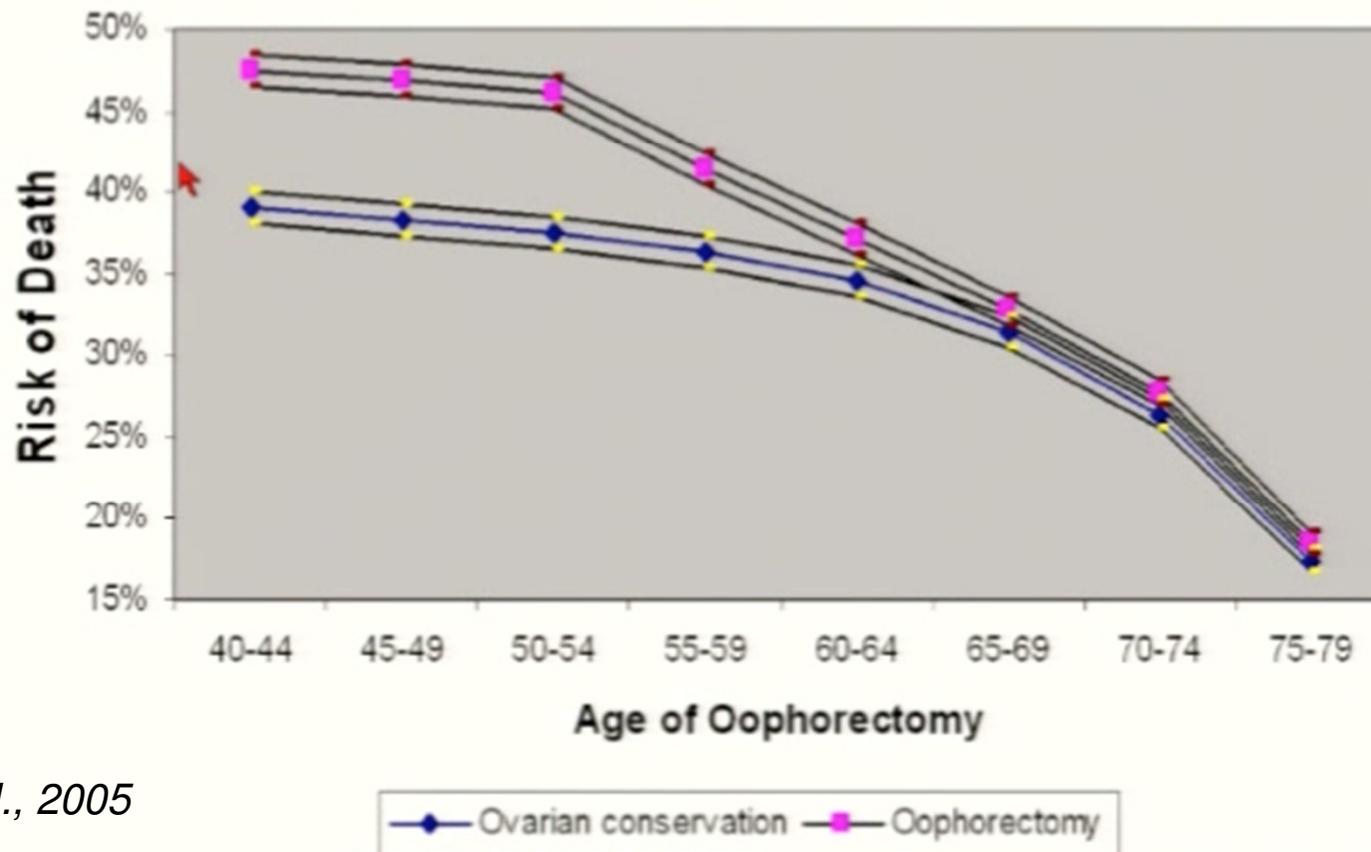
Basierend auf internationalen Daten

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Figure 1: Risk of death by age 80 for non-ERT users as a function of age at oophorectomy with 95% Confidence Interval



Parker et al., 2005



Nurses' Health Study

- 121'700 Krankenschwestern im Alter 30-55 Jahren
- Fragebogen alle 2 Jahre seit 1976
- 16'914 (56.2%) HE + beidseitige Ovariektomie (OVX)
- 13'203 (43.8%) HE + Belassen der Ovarien
- Beobachtungszeitraum: 28 Jahre

Parker et al., Obstet Gynecol 2013



Geringeres Risiko, an einem **Ovarialkarzinom** zu sterben
(HR 0.06, 95% CI 0.02–0.17).

Geringeres Risiko, an einem **Mammakarzinom** zu sterben,
wenn die Ovariectomie vor 47.5 Lebensjahr durchgeführt
wird (p=0.048).

Ergebnisse

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Unabhängig vom Alter bei der Operation ist das Risiko, an folgenden Ursachen zu sterben erhöht:

Herz-Gefäß-Erkrankung (HR 1.23, 95% CI 1.00–1.52)

Bronchialkarzinom (HR 1.29, 95% CI 1.04–1.61)

Kolorektales Karzinom (HR 1.49, 95% CI 1.02–2.18)

Alle Krebserkrankungen (HR 1.16, 95% CI 1.05–1.29)

Alle Ursachen (HR 1.13, 95% CI 1.06–1.21)

Fazit: In keinem Alter ist die prophylaktische beidseitige Ovariectomie mit einem Überlebensvorteil verbunden.



Sind die Nachteile einer prophylaktischen beidseitigen Ovariectomie durch eine Östrogentherapie „wettzumachen“

Für Frauen, die bei der OP unter 50 Jahren sind und keine Östrogene nehmen, ist die Gesamtmortalität erhöht:

NNH = 8.

Östrogen nehmen/eingenommen haben, ist die Gesamtmortalität nicht erhöht (HR 1.05, 95% CI 0.94–1.17).



- Frage, inwiefern der **Verzicht auf Östrogene** in der Altersgruppe **50 bis 59 Jahren** die Sterbewahrscheinlichkeit über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren beeinflusst.
- Es wurde gezeigt, dass seit 2002 **18'601** bis **91'610** postmenopausale Frauen **vorzeitig** aufgrund des Verzichts auf Östrogene **verstorben** sind

Sarrel et al., Am J Public Health 2013

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

