North American Menopause Society

Weltkongresse 2015

Gyn Endo Repro

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Petra Stute

UNIVERSITÄT BERN

Klinik

Agenda

1. Vasomotorische Beschwerden
2. Hyperhidrosis und App MenoPro
3. Therapie bei Libidomangel
4. Nicht-hormonelle Pharmakotherapie bei vasomotorischen Beschwerden

Thema

Vasomotorische Beschwerden

- Prävalenz
- Einfluss von Gewicht

R. T. Thurston, PhD

University of Pittsburgh

Hintergrund

Vasomotorische Beschwerden (VMS) an ≥ 6 Tagen / 2 Wochen sind mit einem erhöhten Risiko für

- Angststörung[1] und Depression[2]
- Schlafstörung[3]
- Eingeschränkte Lebensqualität[4]
- Kardiovaskuläre Erkrankungen[5-7]
- Knochenmasseverlust[8]

verbunden.

[1]Bromberger JT et al., Menopause 2013; [2]Bromberger JT et al., J Affect Disord 2007; [3]Kravitz HM et al., Sleep 2008; [4]Avis NE et al., Menopause 2009; [5]Thurston RC et al., Menopause 2011; [6]Thurston RC et al., J Clin Endocrinol Metab 2012; [7]Thurston RC et al., Obstet Gynecol 2012; [8]Crandall CJ et al., Menopause 2009

Methodik

Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

- Prospektive, multiethnische Observationsstudie zur menop. Transition
- Rekrutierung 1995-1997 (USA)
- BL: Alter 42-52 Jahre, Uterus + mind. 1 Ovar, regelm. Zyklus
- Jährliche Visiten
- Stopp 2013 (für diese Auswertung)

= mittleres Follow-up 12.7 Jahre; max. Follow-up 17.2 Jahre

- Ziel 1: Gesamtdauer vasomotorischer Beschwerden (VMS) (n=1449)
- Ziel 2: VMS Dauer nach Menopause (n=881)
- *Def.*: häufige VMS = ≥ 6 Tage mit VMS in den letzten 2 Wochen

Avis NE et al., JAMA Intern Med 2015

Ergebnisse (I)

- Mediane **VMS–Gesamtdauer**: **7.4 Jahre**
- Mediane **VMS-Dauer postmenopausal**: **4.5 Jahre**
- Frauen mit VMS–Beginn in der Prä- u. frühen Perimenopause
  - VMS–Gesamtdauer > 11.8 Jahre
  - postmenopausale VMS-Dauer: 9.4 Jahre
- Frauen mit VMS-Beginn in der Postmenopause
  - VMS-Gesamtdauer: 3.4 Jahren

Ergebnisse (II)

Signifikant **längere VMS-Gesamtdauer**, wenn

- früher VMS-Start
- Lifestyle: Nikotin (ever) und höherer BMI
- Affekt: höherer Stresslevel, Angststörung, Depression

Signifikant **kürzere VMS-Gesamtdauer**, wenn

- Partnerschaft / soziale Einbindung
- Höheres Bildungsniveau / Einkommen

Sport und Alkoholkonsum ohne Einfluss auf VMS-Gesamtdauer.

Avis NE et al., JAMA Intern Med 2015

Fazit für die Praxis

- VMS (≥ 6 Tage / 2 Wo) dauern **länger als** allgemein **vermutet**

  > Therapieempfehlungen anpassen

- Beratung, dass es **modifizierbare Faktoren** mit Einfluss auf die VMS-Dauer gibt: Lifestyle, Affekt, Bildung, soziales Netzwerk

  > Intervention / Verhaltensänderung schon vor Perimenopause

Hintergrund

Adipositas und VMS – 2 Perspektiven

Hormone	Thermoregulation
Fettgewebe: Umwandlung von Androgenen in Östrogene	Körperfett: bessere Isolierung
Höhere Östrogenspiegel	Reduzierte Hitzeabgabe
weniger VMS	**mehr VMS**

Thurston RC et al., AJE 2008 und 2009

Methodik

Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

- **Hypothesen**:
  - Ein ungünstiges Adipokin-Profil

    = anti-inflammatorisches Adiponektin↓, pro-inflammatorisches Leptin↑

    ist mit häufigeren VMS assoziiert
  - Der Einfluss von BMI auf die Frequenz von VMS ist abhängig vom reproduktivem Status
- N=536 Frauen mit ⦸ Alter bei BL 46 Jahre
- Follow-up 8 Jahre mit jährlichen Visiten

Thurston RC et al., Fertil Steril 2013

Ergebnisse (I)

Prä- und frühe Perimenopause

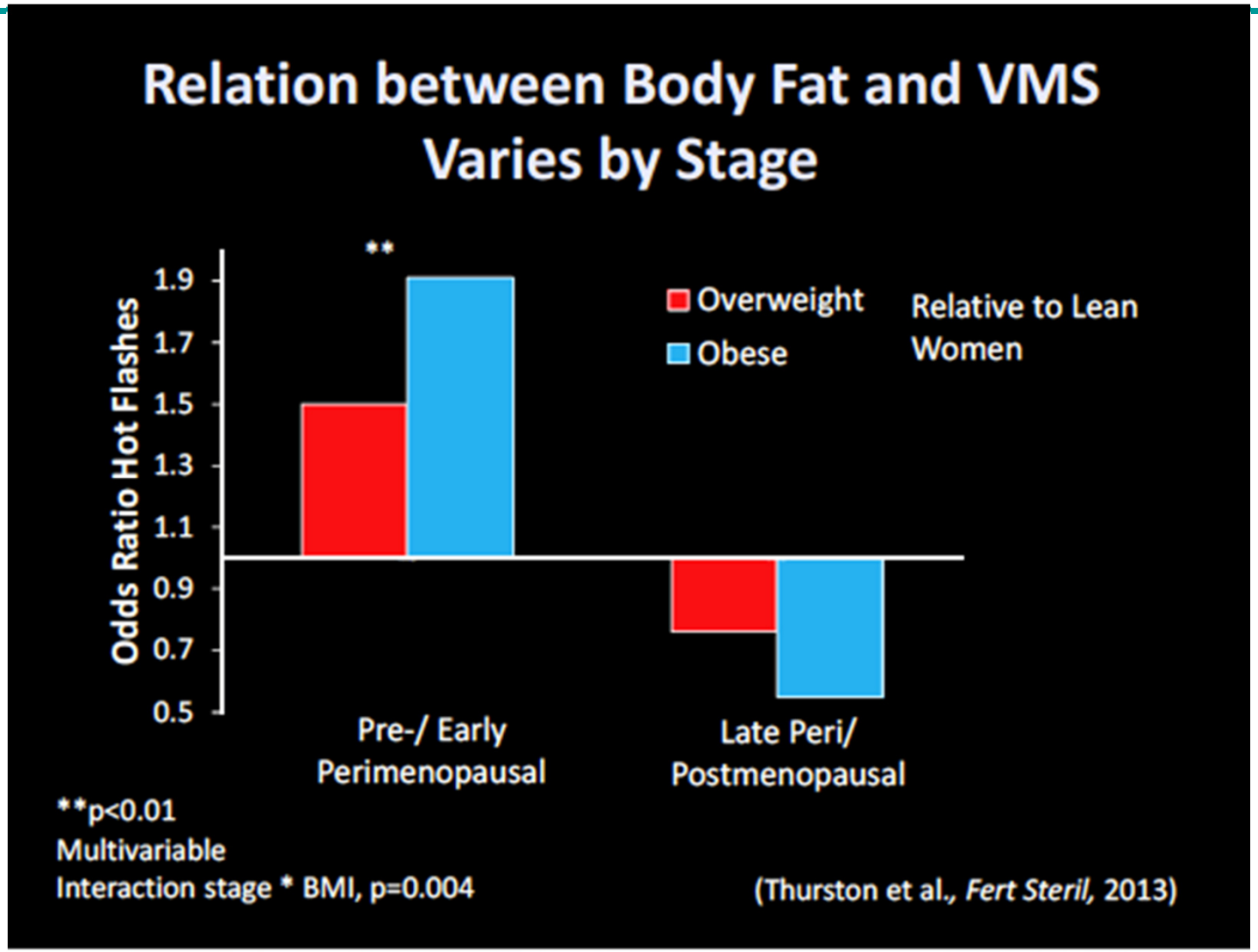
•Günstiges Adipokin-Profil = Adoponektin↑ + Leptin↓ i.S. ist mit weniger VMS verbunden

Späte Perimenopause und Postmenopause

• Adipokin-Profil ohne Zusammenhang mit VMS

Thurston RC et al., Fertil Steril 2013

Ergebnisse (II)



Fazit für die Praxis (I)

Hypothesen

•Adipositas / viel Fettgewebe = pro-inflammatorisches Adipokin-Profil

> negativer Einfluss auf die Restovarfunktion am Ende der reproduktiven Lebensphase

> mehr VMS

> ↑kardiovaskuläres Risiko unabh. von RF Adipositas

•Adipositas / viel Fettgewebe ist in der Postmenopause evtl. primäre Östrogenquelle

Fazit für die Praxis (II)

Gerade die Gewichtszunahme in der Perimenopause von

0.5 kg/Jahr[1]

gilt es zu verhindern!

[1]*Davis SR et al., Climacteric 2012*

Overview: Identifying Candidates and Tailoring Treatment

Risa Kagan, MD, FACOG, CCD, NCMP

Clinical Professor, Department of Ob-Gyn, UCSF
East Bay Physicians Medical Group
Sutter Foundation, Berkeley, CA

NAMS 2014

Hintergrund

Es herrscht zum Teil grosse Unsicherheit beim Management von Frauen in der Peri- und Postmenopause.

Methodik

Stringentes Assessment

- Eigen- und Familienanamese
- Identifizieren des reproduktiven Status (Kontrazeptionsbedarf?)
- **Diff.Diagnostik Hyperhidrosis** / Hitzewallung
- Körperliche Untersuchung
  - Kardiovaskuläres Risiko
  - Tumorscreening
  - Osteoporoserisiko
- Evt. Nutzung der **App „MenoPro“**

Hitzewallungen (flushing)

Autonomes Nervensystem „wet flush“	Vasoaktive Substanzen „dry flush“
Thermoregulatorisches Flushing: Fieber, Sport, Hitzeexposition	Rosacea Medikamente Nahrungsinhalte Alkohol Carzinoid Syndrom Systemische Mastozytose Phäochromozytom Medulläres Schilddrüsenkarzinom Serotonin Syndrom Anaphylaxie VIPom Nierenzellkarzinom Sarkoidose Hyperthyreose Bronchialkarzinom
Menopause	
Emotionales Flushing	
Neurologisch: ZNS Tumor, Epilepsie, Cluster Kopfschmerz, Rückenmarksverletzung, M. Parkinson, MS, autonome Hyperreflexie/orthostatische Dysregulation, Trigeminusneuralgie, Migräne	

Differentialdiagnostik Schwitzen

- **Labor (Blut)**: FSH, E2, Progesteron, TSH, fT3, fT4, anti-TPO,TRAK, Diff.-BB, Transaminasen, Kreatinin, Kalium, BZ nüchtern, ggf. Blutkulturen, HIV, TINE Test, Tryptase (Mastozytose), VIP (Pankreas VIPom), Calcitonin (medulläres SD-Karzinom)
- **24-h-Urin**:
  - 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) (Karzinoid)
  - Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) oder Katecholaminmetabolite (Metanephrine, Normetanephrin) (Phäochromozytom)
  - Methylhistamin oder 1,4-Methylimidazolessigsäure (Systemische Mastozytose)

Uptodate 2014 und Herold 2013

Ergebnisse

Algorithm and Mobile App for Menopausal Symptom Management and Hormonal/Non-Hormonal Therapy Decision Making:

A Clinical Decision-Support Tool From
The North American Menopause Society

MenoPro | NAMS

MenoPro

Jeffrey Ames Medizin

USK ab 0 Jahren

Ergebnisse

- Versionen für Arzt bzw. Frau

Alter > VMS > Lifestyle-Modifikation probiert? (falls nein: Infoblatt)

> Interesse an HRT und keine Kontraindikationen? (Liste mit KI)

± 10 Jahre seit Menopause? („günstiges Zeitfenster“) > HE? >

Rasse > Nikotin? > Antihypertensiva? (syst. Blutdruck eingeben) >

Diabetes? > Statine? (LDL-CH, HDL-CH eingeben)

- **Individuelle Empfehlung**
- inkl. Liste mit HRT-Präparaten, Vorteil/Nachteil-Übersicht,
- Zusammenfassung per email an Patientin

Fazit für die Praxis

- An Differentialdiagnosen bei (therapieresistentem) Schwitzen denken!
- App **Menopro** hilft bei schneller Entscheidungsfindung bei Frage HRT ja/nein
- Vorteil: kostenlos, gut für „Anfänger“, Verlinkung zu Positionspapieren, email-Funktion „an Patientin“
- Nachteil: englisch, FDA Präparate, nur Hauptindikationen (Hitzewallungen, vaginale Atrophie) für Therapieempfehlung > bedingt individuell

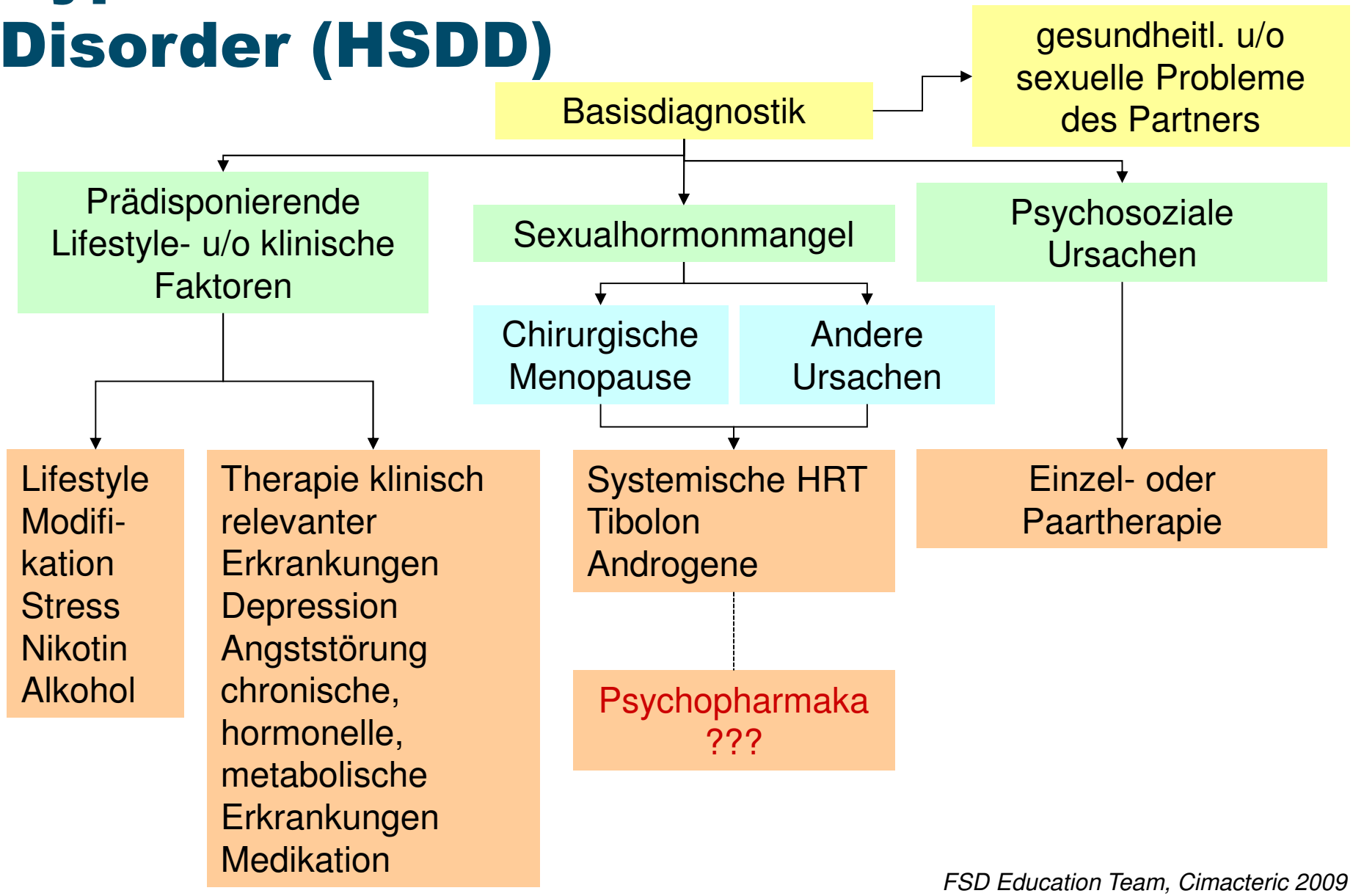
25th Annual Meeting of the North American Menopause Society
October 15, 2014 Washington, DC

Low Libido at Midlife: Will the Answer Ever Be in Our Medicine Cabinets?

The Pharmacologic Treatment of Female Sexual Dysfunction: Future Reality or Wishful Thinking?

Jan L. Shifren, M. D.
Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology
Harvard Medical School
Director, Mass General Midlife Women's Health Center
Massachusetts General Hospital

Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD)



FSD Education Team, Cimacteric 2009

Hintergrund (I)

Bisherige **Phyto**-Therapieansätze bei HSDD:

•**Macabido**

= Maca-Extrakt (900 mg) + Extrakten aus Ginseng, Gingko, Damiana, Ingwer, Lavendel, Passionsblume, Avena sativa + Gelée Royale, L-Arginin, L-Tyrosin, Niacinamid, Coral Calcium, Bioperine *Jansen G & Fauteck JD, Frauenarzt 2013*

Veränderungen der Libido

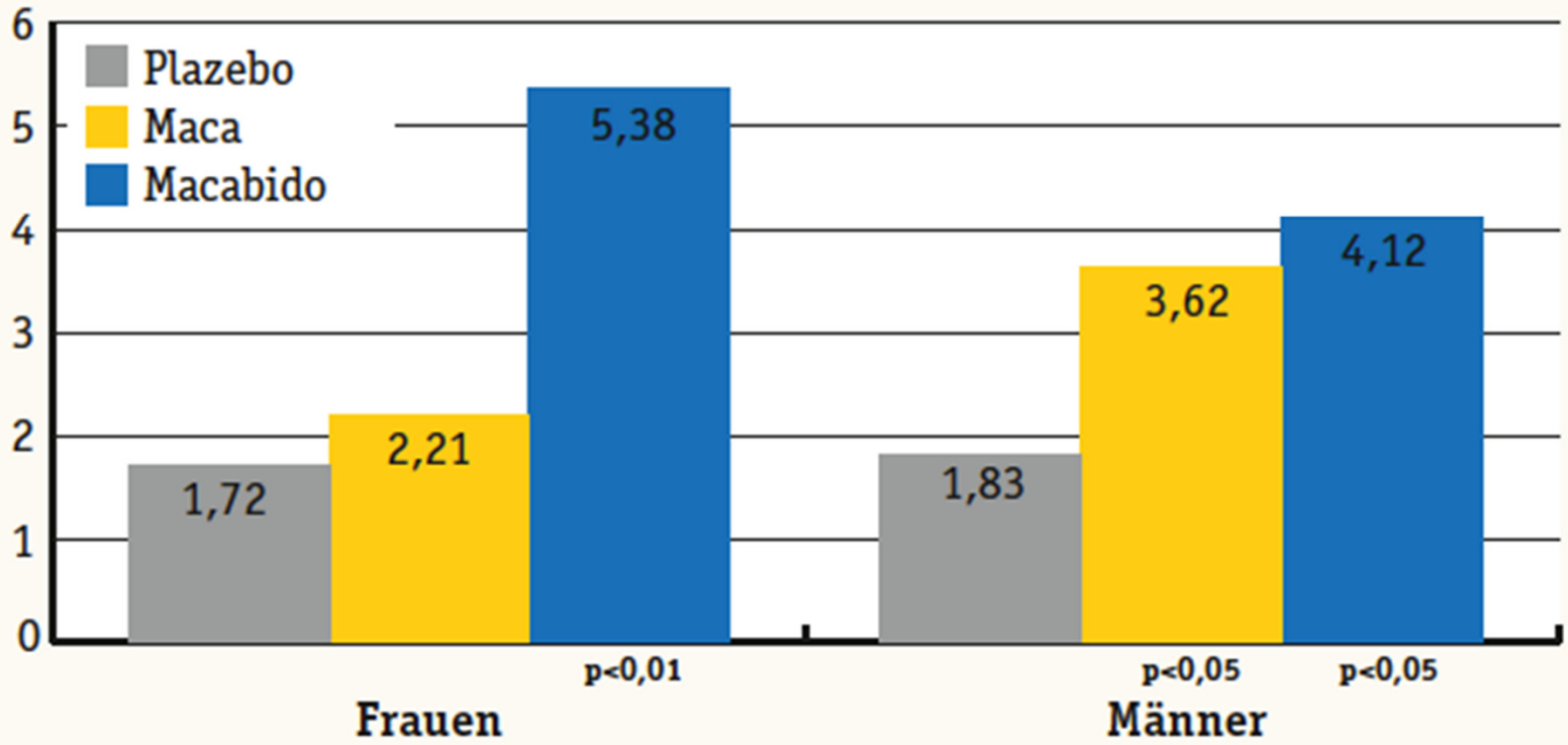


Abb. 2: Veränderungen der Libido bezogen auf die Ausgangswerte bei Frauen und Männern, die 8 Wochen mit Plazebo, Maca oder Macabido behandelt wurden. Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. (p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit Plazebo.)

Jansen G & Fauteck JD, Frauenarzt 2013

Hintergrund (II)

Bisherige **hormonelle** Therapieansätze bei

v.a. postmenopausaler HSDD:

- Vaginale Östrogene
- Östrogen-Gestagen-Therapie / Tibolon *Cochrane 2013*
- Androgene (off label)
  - Testosteron 300 mcg/Tag transdermal
  - DHEA 10-50 mg/Tag oral oder Vaginalcreme 0.5% = 6.5 mg/Tag
  - Andractim®

    = Dihydrotestosteron 2.5 g gel = 62.5 mg max. alle 2 Tage transdermal

Testosterone Vaginal Cream

"The Oprah Winfrey Prescription"

(~1/10th male dose)

- 1% Testosterone cream
- Compounded by pharmacist
- Apply 0.5 grams topically nightly
- Dispense 45 grams (~ 3 month supply)
- NO Data on Safety or Efficacy!
- Goal: serum testosterone level within normal range for women (FTI = Total T/SHBG x 3.47; Normal < 4.5)

Hintergrund (II)

Lybrido®: Testosteron + Sildenafil (off label)

- Prä- und postmenopausale Frauen
- 16-wöchige doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase II RCT
  - Sildenafil 25 – 50 mg + Testosteron 0.25 – 0.5 mg
  - Sildenafil 50 mg
  - Testosterone 0.5 mg
  - Plazebo

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01432665

Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Margaret E. Wierman, Wiebke Arlt, Rosemary Basson, Susan R. Davis, Karen K. Miller, Mohammad H. Murad, William Rosner, and Nanette Santoro*

J Clin Endocrinol Metab, October 2014, 99(10):3489–3510

Testosteron zur Behandlung des Libidomangels

- 3-6-monatiger Therapieversuch mit parenteralem Testosteron bei postmenopausalen Frauen mit Libidomangel

Zielbereich: Testosteron i.S. = mittlerer Referenzbereich der Prämenopause

- Testosteron i.S. vor Start, nach 3-6 Wo, dann alle 6 Mo
- Therapiestopp, wenn keine Wirksamkeit nach 6 Monaten
- Keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten > 2 Jahre

Hintergrund (III)

Bisherige **Psychopharmaka** Therapieansätze bei HSDD:

Bupropion (off label)

= selektiver Serotonin-Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Hemmer

•Plazebo-kontrollierte RCT an 66 prämenopausalen, non-depressiven Frauen zeigte signif. Verbesserung von u.a. Erregung, Orgasmus mit 300-400 mg Buprobion/Tag über 3-4 Monate.

Seagraves RT et al., J Clin Psychopharmacol 2004

•Studie an 20 MaCa-Pat. mit antiöstrogener Therapie (TAM, AI) erhielten 8 Wochen 150 mg Bupropion/Tag

> signifikante Verbesserung des Sexualitätindex bereits nach 4 Wo.

Mathias C et al., Ann Oncol. 2006

Hintergrund (IV)

Bisherige **Psychopharmaka** Therapieansätze bei HSDD

in der Prä- und Postmenopause:

Lybridos®: 0.5 mg Testosteron + 10 mg Buspiron (off label)

8-wöchige doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase II RCT

Buspiron ist in D zugelassen für Angststörung:

Agonist an 5-HT1A-Rezeptoren,

Antagonist an D2-Rezeptoren

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02101203

WIE GUT IST DIE NEUE SEX-PILLE FÜR FRAUEN?

Diese Pil e soll lustlosen Frauen den Spaß am Sex zurückgeben! In den USA wurde jetzt das Medikament Flibanserin zugelassen. Wie die Lustpille wirkt, ob man sie auch bei uns bekommt und wie gut sie wirklich ist – Seite 9

Donnerstag, 20. August 2015 193/34 0,70 €

Bild

UNABHÄNGIG · ÜBERPARTEILICH

MECKLENBURG-VORPOMMERN

www.bild.de

20. August 2015

Hintergrund (V)

Flibanserin = 5-HT_{1A} Agonist und 5-HT_{2A} Antagonist

•entwickelt von Boehringer Ingelheim (DE)

> 3 PK-RCT bei prämenopausalen Frauen mit HSDD

•2009 FDA Eingabe > 1. Mal abgelehnt

•2011 Verkauf an Sprout Pharm. Inc. (USA)

> weitere klinische Studien > 2013 FDA 2. Mal abgelehnt

•8/2015 FDA-Zulassung unter dem Namen Addyi® für:

„acquired, generalized hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in premenopausal women“

Studien

24-wöchige Zulassungsstudien bei prämenopausalen Frauen

Endpunkte: Zahl befriedigender sex. Kontakte, Libido (FSFI), Stress (FSDS-R)

VIOLET Studie *DeRogatis LR et al., J Sex Med 2013*

•Flibanserin 1 x 50 mg/Tag (n=295), 1 x 100 mg/Tag (n=290), Plazebo (n=295)

DAISY Studie *Thorp J et al., J Sex Med 2012*

•Flibanserin 2 x 25 mg/Tag (N=396), 2 x 50 mg/Tag (N=392), 1 x 100 mg/Tag (N=395), Placebo (N=398)

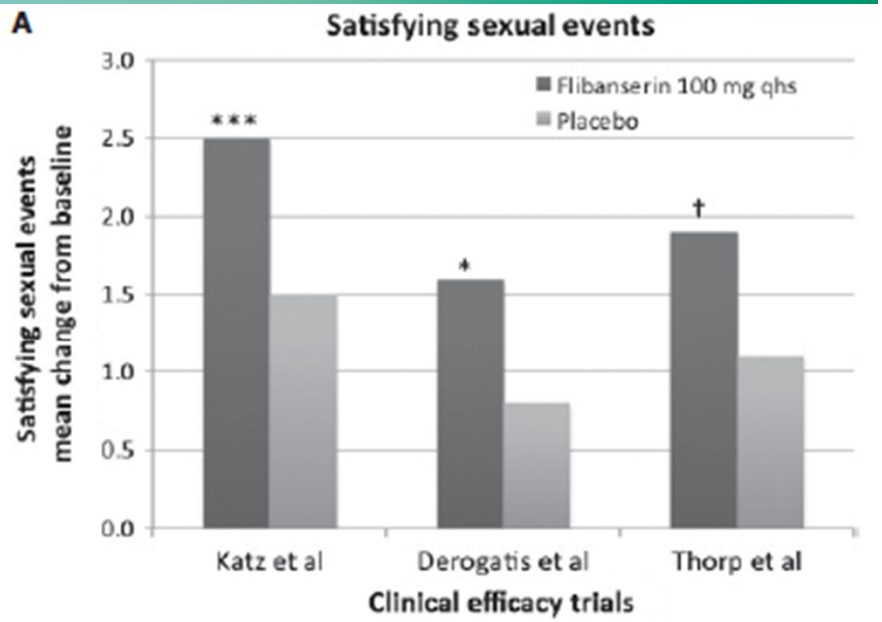
BEGONIA Studie *Katz M et al., J Sex Med 2013*

•Flibanserin 1 x 100 mg/Tag (n=542) vs. Plazebo (n=545)

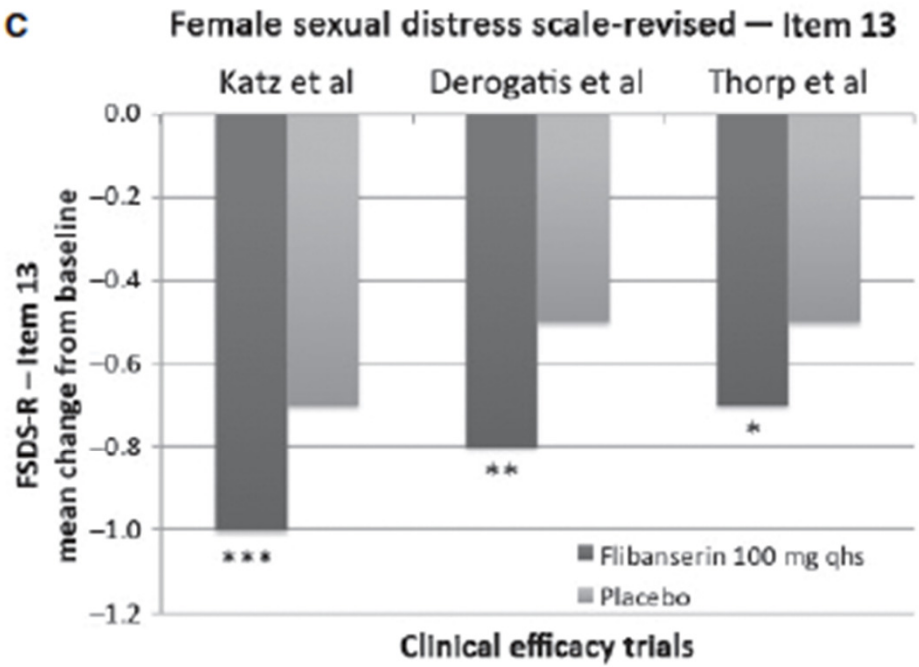
Ergebnisse (I)

Flibanserin 100 mg/Tag am Abend

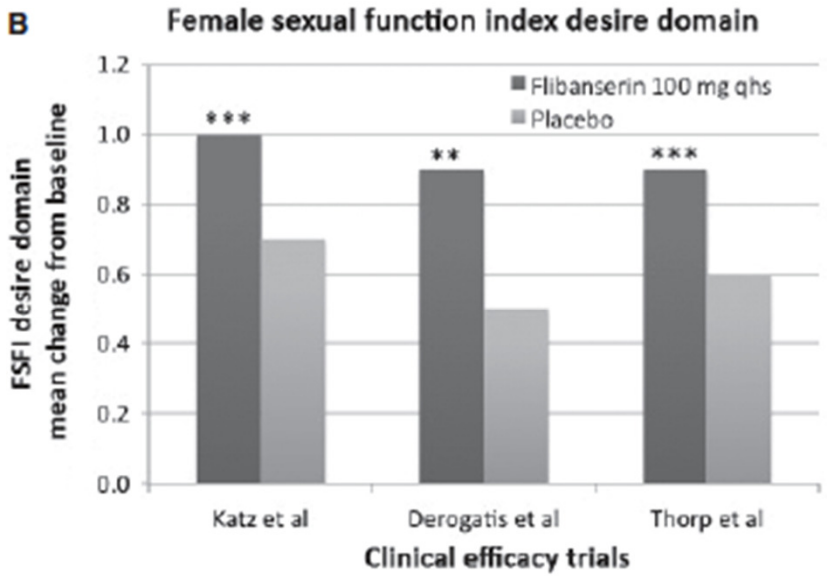
Thorp J et al., BJOG 2014



***p<0.0001; *p<0.01; †p<0.05



***p<0.0001; **p<0.001; *p<0.01



***p<0.0001; **p<0.001

Studie (II)

ROSE Studie

Goldfischer ER et al., J Sex Med 2011

- Prämenopausale Frauen
- 24 Wochen open-label (Flibanserin 50 oder 100 mg/Tag)
- dann 24 Wochen RCT (Flibanserin vs. Plazebo)
- Ergebnis: keine Entzugserscheinungen nach Stopp

SUNFLOWER Studie

Jayne C et al., J Sex Med 2012

- Prämenopausale Frauen
- 52 Wochen open-label mit Flibanserin 2 x 25 mg/Tag,

2 x 50 mg/Tag, 1 x 50 mg/Tag oder 1 x 100 mg/Tag

Ergebnisse (II)

Jayne C et al., J Sex Med 2012

Table 3 Summary of adverse events (AEs)

Parameter	Flibanserin N (%)
Women with AE(s)	1,282 (74.4)
Women with serious AE(s)	20 (1.2)
Women with severe AE(s)	143 (8.3)
Women with AE leading to drug discontinuation	185 (10.7)
Women with investigator-defined drug-related AE(s)	723 (42.0)
AEs reported by >5% of women	
Somnolence	273 (15.8)
Fatigue	131 (7.6)
Nasopharyngitis	128 (7.4)
Upper respiratory tract infection	123 (7.1)
Dizziness	119 (6.9)
Headache	113 (6.6)
Nausea	109 (6.3)
Sinusitis	89 (5.2)

Studie und Ergebnisse (III)

SNOWDROP Studie

Simon JA et al., Menopause 2014

- 24 wöchige PK-RCT an natürlich postmenopausalen Frauen mit HSDD;

  MHT ok, falls nicht für HSDD, mind. 6 Monate stabil
- Flibanserin 100 mg/Tag (n=468) vs. Plazebo (n=481)
- Endpunkte = Zulassungsstudien für prämenopausale Frauen
- Flibanserin ist Plazebo in allen Endpunkten sig. überlegen
- Total 12 SAE <u>ohne</u> Bezug zum Medikament
- 2/12 lebensbedrohlich, 1/12 fatal (Alkoholintoxikation)

Fazit für die Praxis

- Im August 2015 wurde Flibanserin 100 mg/Tag zur Therapie der HSDD in der **Prä**menopause von der FDA zugelassen.
- Zur Therapie der HSDD in der **Pos**tmenopause gibt es kein zugelassenes Präparat >
  - Phytotherapeutikum Macabido
  - MHT / Tibolon
  - Androgene off label
  - Antidepressivum Bupropion off label
  - Flibanserin off label

Christopher Rasmussen, MD,
InflaNATION Blog
Non-hormonal Pharmacologic Options:
SSRIs/SNRIs/Gabapentin
Susan D. Reed, MD, MPH
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Washington, Seattle, WA

Hintergrund

Welche Therapien kann man Frauen mit **vasomotorischen Beschwerden**, die **keine HRT** nehmen möchten oder dürfen, anbieten?

<u>Antwort:</u>

- Nicht-hormonale Pharmakotherapie
- (Alternativ- und Komplementärmedizin)

Antikonvulsiva: Gabapentin (Neurontin®), Pregabalin (Lyrica®)

- 7 RCT zu Gabapentin und 1 RCT zu Pregabalin bei gesunden postmenopausalen Frauen
- 2 RCT zu Gabapentin bei Mammakarzinom-Patientinnen
- Population: 50 – 600 Frauen
- Studiendauer: 4 – 24 Wochen
- Intervention: 300 – 2700 mg/Tag Gabapentin oral

  150 – 300 mg/Tag Pregabalin oral

Drewe et al., SpringerPlus 2015

Antikonvulsiva

- **Wirksamkeit Gabapentin**
  - sig. Reduktion VMS Frequenz ↓ 45-60% (↓ 15-29% PLZ) und VMS Intensität ↓ 46-53% (↓ 15% PLZ)
  - entspricht VMS Frequenz ↓ ca. 2-2.5 / Tag mit 900 mg / Tag
  - vergleichbar mit CEE 0.625 mg/Tag, Venlafaxin 37.5/75 mg/Tag
- **Wirksamkeit Pregabalin**
  - sig. Reduktion VMS Frequenz ↓ 65-70%
  - entspricht VMS Frequenz ↓ ca. 1.5 / Tag mit 150 mg / Tag
- **Nebenwirkungen**: Müdigkeit, Schwindel, periphere Ödeme, Kopfschmerzen (oft selbstlimitierend nach 2-4 Wochen)

Drewe et al., SpringerPlus 2015

Antidepressiva

Name	RCT (n) Gesund/MaCa	Population	Studien-dauer (Wo)	Dosis (mg/Tag)
SSRI				
Paroxetin*	5/0	120 – 1184*	6 – 24	**7.5*** - 25
Sertralin	4/2	44 – 102	4 – 12	50 – 100
Fluoxetin	2/1	81 – 150	4 – 36	20
Citalopram	2/0	150 – 254	6 – 36	10 – 30
Escitalo-pram	3/0	42 – 205	8	10 – 20
SNRI				
Venlafaxin	2/7	66 - 239	4 – 12	37.5 - 150

Drewe et al., SpringerPlus 2015

Antidepressiva

Name	Wirksamkeit (Reduktion VMS)	Nebenwirkungen
SSRI		
Paroxetin*	↓40-65% (15-38% PLZ)	Mundtrockenheit, Schlafstörung, Übelkeit, Kopfschmerzen (dosisabhängig)
Sertralin	Kaum Effekt	
Fluoxetin	Kaum Effekt	
Citalopram	50%	
Escitalopram	50%	
SNRI	↓ 30 – 60% (20% PLZ)	
Venlafaxin		

***Paroxetin 7.5 mg/Tag ist in den USA zur Therapie von menopausalen Hitzewallungen zugelassen.**

Drewe et al., SpringerPlus 2015

Fazit für die Praxis

SSRI / SNRI / Gabapentin

Gleiche Wirksamkeit bei Frauen ± Mammakarzinom? **Ja**

Paroxetin bei Frauen mit Mammakarzinom + TAM? **kontrovers**

Dosierung? **allgemein weniger als für Depression**

Vergleich mit HRT

- Wirkungseintritt **schneller**
- Wirksamkeit **<** im Vergl. zu **standard-dosierter HRT,**

  ca. 50-60% Reduktion = 1-3 Hitzewallunge / Tag
- Nebenwirkungen **für einige nicht tolerabel**
- Günstige Nebeneffekte **Schmerz, Affekt, Schlaf**

Bardia A et al., Menopause 2009; Rae JM et al., J Natl Cancer Inst. 2012; Regan MM et al., J Natl Cancer Inst. 2012