

# *Update Menopause*

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

*Prof. Petra  
Stute*

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

**UNIVERSITÄT  
BERN**



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

# Agenda

Weltkongresse 2016  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1. Folgen des MHT Stopps für Herz und Gehirn**
- 2. MHT und Mammakarzinomrisiko**
- 3. Kontrazeption in der Perimenopause**
- 4. MHT nach bilateraler Ovariectomie**



**Session: Cardiovascular system and Menopause**

***Increased cardiovascular mortality risk  
in women discontinuing  
postmenopausal hormone therapy***

**Tomi Mikkola, Finland**

# Hintergrund

Weltkongresse 2016  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Gemäss den internationalen Empfehlungen zur  
Hormonersatztherapie (HRT) soll deren Anwendungsdauer  
so kurz wie möglich sein.

**Doch was passiert nach dem MHT-Stopp?**

# Studie

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Finnische Registerstudie mit 332'202 Frauen  $\geq 40$  Jahren
- MHT Anwendung 1994 - 2009
- MHT Stopp nach  $6.2 \pm 6.0$  Jahren
- Follow-up  $5.5 \pm 3.8$  Jahren
- 5'129 Frauen starben während des Beobachtungszeitraums an einem kardialen Ereignis bzw. Apoplex



**Innerhalb des 1. Jahres** nach MHT-Stopp waren – unabhängig von der MHT-Anwendungsdauer ( $\leq$  oder  $>$  5 Jahre) - das

- **allgemeine Risiko zu sterben** (SMR 2.28, 95% KI 2.23-2.34)
  - Risiko für einen **kardialen Tod** (SMR 1.26, 95% KI 1.16-1.37)
  - Risiko für **Tod nach Apoplex** (SMR\* 1.63, 95% KI 1.47-1.79)
- signifikant erhöht ( $p < 0.05$ ).

**Nach > 1 Jahr** nach MHT-Stopp waren allerdings die Risiken für einen kardialen Tod oder Tod nach Apoplex signifikant erniedrigt. (Galt v.a. für MHT Starterinnen  $>$  60 Jahren.)

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Frauen dagegen, die < 60 Jahren (sog. günstiges Zeitfenster) mit einer > 5-jährigen MHT begonnen hatten, wiesen auch nach > 1 Jahr nach MHT-Stopp ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Tod nach einem Herzereignis (SMR 1.27, 95% KI 1.14-1.41) bzw. Apoplex (SMR 1.67, 95% KI 1.47-1.89) auf.

Frauen, die < 60 Jahren eine MHT absetzten, hatten unabhängig von der Anwendungsdauer ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem kardialen Ereignis oder Apoplex zu versterben.

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die gängige Empfehlung, eine MHT nach 1 Jahr abzusetzen, um deren Indikation zu überprüfen, ist angesichts der erhöhten kardiovaskulären Mortalität innerhalb des ersten Jahres nach MHT-Stopp fragwürdig.



aktuell in der Presse

***Menopausal hormone therapy and  
breast cancer:  
what is the true size of the increased risk?***

**Jones ME et al., BJC 2016**

# Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Statement	LoE
Das Brustkrebsrisiko ist bei Erstanwenderinnen in den <b>ersten 5.6</b> Behandlungsjahren unter <b>Estrogen+Gestagen nicht</b> erhöht. Danach steigt das Risiko an. <b>+9 Ereignisse / 10'000 Frauenjahre</b>	Ib
<b>Mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron</b> könnten mit einem niedrigeren Risiko verbunden sein als synthetische Gestagene.	III
Zwischen oraler und transdermaler Estrogengabe scheint es keinen Unterschied hinsichtlich Brustkrebsrisiko zu geben.	III
<b>Tibolon senkt</b> das Mammakarzinomrisiko. <b>-5 Ereignisse / 1000 Frauen bei 5-jähriger Anwendung.</b>	Ib

Expertenbrief SGGG 2015

# Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Statement	LoE
In den Studien WHI, DOPS und NHS zeigte sich unter einer <b>Estrogenmono</b> therapie bis zu einer kumulativen Beobachtungsdauer von 13, 16 und 19 Jahren <b>kein Risikoanstieg</b> für die Inzidenz von und der Mortalität an Brustkrebs.	Ib, Ib und IIb
Eine <b>7.1</b> -jährige CEE Monotherapie <b>reduziert</b> das Risiko für und die Mortalität an Brustkrebs. <b>-7 Ereignisse / 10'000 Frauenjahre</b>	Ib
Bei Estrogenmonotherapie <b>≥ 20</b> Jahren wurde ein <b>erhöhtes</b> Brustkrebsrisiko nur bei <b>normalgewichtigen</b> , nicht aber bei übergewichtigen und adipösen Frauen beobachtet.	IIb-III

Expertenbrief SGGG 2015

# Studie

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Englische Breakthrough Generations Study (BGS)
- prospektive Kohortenstudie
- Einschluss von > 100'000 Frauen im Zeitraum 2003-2015
- Daten u.a. zur MHT bei Baseline, nach 2.5, 6 und 9.5 Jahren (Fragebogen)
- Ca. 40'000 Frauen mit bekanntem Menopausenalter wurden für die finale Auswertung herangezogen.

Jones ME et al., BJC 2016

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Adhärenz der Teilnehmerinnen (Fragebögen) > 90%
- ⊗ Menopausenalter  $50.2 \pm 4.6$  Jahre
- ⊗ postmenopausaler BMI  $25.7 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>
- ⊗ MHT-Anwendungsdauer:
  - reine Östrogentherapie (ET) 6.5 Jahre (2.5 - 10.5 Jahre)
  - Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) 5.5 Jahre (2.5 - 9.5 Jahre)
- Substanzen: CEE/E2 +/- Norgestrel, NETA, MPA
- Follow-up 6-Jahre: 775 invasive und in-situ Mammakarzinome

Jones ME et al., BJC 2016

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



MHT use	Type of MHT preparation												
	Oestrogen only			Oestrogen plus progestogen			Other and unknown MHT			All types of MHT			
	No. of cases	HR	95% CI	No. of cases	HR	95% CI	No. of cases	HR	95% CI	No. of cases	HR	95% CI	
No previous use	Baseline group: no previous use <sup>b</sup>										500	1.00	Baseline
Currently using	23	1.00	0.66–1.54	52	2.74	2.05–3.65	15	3.04	1.81–5.33	90	1.95	1.55–2.46	
Currently using MHT: by duration of current use (years) <sup>c</sup>													
>0–4	7	0.80	0.38–1.69	14	1.71	1.00–2.92				29	1.50	1.03–2.19	
5–9	6	0.96	0.43–2.16	19	3.53	2.23–5.60	8	2.96	1.47–5.97	29	2.29	1.57–3.34	
10–14	6	1.41	0.62–3.17	12	3.70	2.07–6.04				20	2.49	1.57–3.92	
15+	4	1.14	0.42–3.08	7	3.27	1.53–6.99	7	3.12	1.48–6.60	12	2.02	1.12–3.66	
Increase in HR per year of use among current users (trend) <sup>d</sup>		4.2%	–1.8–10.5%		5.6%	1.2–10.2%		1.3%	–7.6–11.1%		3.8%	0.4–7.3%	
Past use	44	0.96	0.70–1.31	99	1.02	0.82–1.28	29	0.81	0.55–1.18	172	0.97	0.81–1.16	
Past use of MHT: by time since last use (years) <sup>e</sup>													
1	2	0.40	0.10–1.62	10	1.61	0.86–3.01				12	0.92	0.52–1.63	
2–4	18	1.02	0.63–1.63	30	1.09	0.76–1.59	4	0.42	0.16–1.11	52	0.99	0.74–1.32	
5–9	17	0.99	0.61–1.62	33	0.80	0.56–1.15	14	1.06	0.62–1.82	64	0.89	0.68–1.17	
10+	7	1.35	0.63–2.86	26	1.30	0.86–1.95	11	0.88	0.48–1.62	44	1.17	0.84–1.62	
Increase in HR per year since last use among past users (trend) <sup>f</sup>													
Dates of use unknown	0	2.1%	–6.7–11.8%	2	–1.0%	–6.9–5.2%	11	1.4%	–6.8–10.3%	13	1.23	0.71–2.13	

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



MHT use	Post-menopausal BMI (kg m <sup>-2</sup> )									Trend			
	<25			25-<30			30+			(HR per unit increase in BMI)			
	No. of cases	HR	95% CI	No. of cases	HR	95% CI	No. of cases	HR	95% CI	HR	95% CI	P-value (trend)	P-value (heterogeneity) <sup>c</sup>
No previous use	203	1.00	Baseline	188	1.36	1.12-1.66	100	1.64	1.29-2.08	1.04	1.02-1.06	<0.001	—
Currently using oestrogen only MHT	16	1.52	0.91-2.54	1	0.77	0.02-1.21	5	2.25	0.92-5.52	0.97	0.90-1.05	0.51	0.17
Currently using oestrogen plus progestogen MHT	31	3.27	2.24-4.78	16	3.49	2.10-5.82	5	3.40	1.40-8.26	1.03	0.96-1.12	0.39	0.79
Currently using other and unknown MHT	10	4.46	2.36-8.43	5	3.84	1.58-9.32	0			0.98	0.83-1.15	0.78	0.41
Past use	88	1.18	0.91-1.53	44	0.85	0.61-1.19	38	1.94	1.37-2.76	1.04	1.00-1.07	0.030	0.91
Dates of use unknown	7	1.50	0.71-3.19	6	2.04	0.91-4.61	0			0.93	0.80-1.09	0.39	0.18

- Das Mammakarzinomrisiko steigt bei Nicht-MHT-Anwenderinnen signifikant mit zunehmenden BMI an.
- Bei ET-Anwenderinnen wird der ungünstige BMI-Effekt „neutralisiert“
- Bei EPT-Anwenderinnen wird der ungünstige MHT Effekt durch einen hohen BMI nicht potentiert.

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Die Aussagen der **Expertenbriefes der SGGG 2015** sind weiterhin **gültig** und werden durch die Breakthrough Generations Study bestätigt.
- Postmenopausales **Übergewicht/Adipositas erhöhen** das **Mammakarzinomrisiko** nur bei Nicht-MHT-Anwenderinnen (Östrogene haben durch ihren insulinsenkenden Effekt einen günstigen Einfluss auf die Brust bei Übergewicht/Adipositas).
- **Lifestyle-Beratung** gehört zur Menopausenberatung dazu!



## **Session contraception during perimenopause**

**The contraceptive needs of older reproductive aged women.**

Prof. Amanda Black, University of Ottawa, Canada

**From contraception to menopause management.**

Prof. Petra M. Casey, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA



- Frauen 35+ verwenden signifikant seltener Kontrazeptiva im Vergleich zu 20-24-Jährige. Mosher W. Contraception 2015
- Fekundabilität: 40-44-Jährige 30%/Jahr; 45-49-Jährige 10%/Jahr
- Schwangerschaften bei „älteren“ Frauen sind häufiger mit Aborten, maternalen und fetalen Risiken verbunden.
- **Keine kontrazeptive Methode ist nur aufgrund des Alters kontraindiziert**, allerdings empfiehlt die RCOG, keine kombinierten hormonalen Kontrazeptiva bei Frauen 50+ anzuwenden. RCOG 2010



## Wie entscheide ich, welche Kontrazeptiva „gehen“?

- **Fachbücher und Fachliteratur**
- **Expertenbrief der SGGG**
- **Internationale Leitlinien / Empfehlungen (n=24), z.B.**
  - WHO 2015
  - UK Eligibility Criteria for contraceptive use (UKMEC) 2009
  - (S3 Leitlinie AWMF, erwartet 12/2016)

# Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Kontrazeptive Methode	Empfehlung zur Beendigung der Kontrazeption	
	Alter < 50 Jahre	Alter ≥ 50 Jahre
<b>nichthormonal</b>	Beendigung der Kontrazeption nach zwei Jahren Amenorrhoe	Beendigung der Kontrazeption nach einem Jahr Amenorrhoe
<b>Kombinationspräparat</b>	kann bis zum Alter von 50 Jahren eingenommen werden	Beendigung der Einnahme mit 50 Jahren, danach Wechsel auf nichthormonale Methode oder Gestagen-Monotherapie
<b>Gestagen oral (Minipille) Gestagen-Implantat Gestagen-IUP</b>	kann bis zum Alter von 50 Jahren oder länger angewendet werden	<p><b>Amenorrhoe:</b> Wenn FSH-Wert zweimal im Abstand von 6 Wochen <math>\geq 30</math> IU/l ist, Beendigung der Kontrazeption ein Jahr später möglich <b>oder</b> Beendigung der Kontrazeption mit 55 Jahren</p> <p><b>keine Amenorrhoe:</b> Kontrazeption auch über das Alter von 55 Jahren hinaus, bis mindestens ein Jahr amenorrhoeisch. Bei Blutungsauffälligkeiten ggf. diagnostische Abklärung</p>
<b>DMPA*</b>	kann bis zum Alter von 50 Jahren angewendet werden	<p>Beendigung der Behandlung mit 50 Jahren, <b>danach</b> Wechsel auf nichthormonale Methode und Beendigung der Kontrazeption nach zwei Jahren Amenorrhoe <b>oder</b> Wechsel auf Gestagen-Monotherapie (s. u.)</p>

DMPA: Depot-Medroxyprogesteronacetat; IUP: Intrauterinpressar

\* Anmerkung der Mitglieder des Zürcher Gesprächskreises: Aufgrund des ungünstigen Effekts auf die Knochendichte kritische Indikationsstellung vor allem bei Adolescentinnen und älteren Frauen.

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Frau  $\geq 50$  mit kombinierter hormonaler Kontrazeption zur Kontrazeptionsberatung

Wechsel zu POP oder Barrieremethode, dann  $\geq 6$  Wochen abwarten, dann 2 x FSH i.S. mit  $\geq 6$  Wochen Abstand

Falls beide FSH i.S.  $> 30$  U/l, dann noch 1 Jahr Kontrazeption, dann Stopp

Falls ein FSH i.S.  $< 30$  U/l, dann 1 Jahr Kontrazeption, dann 2 x FSH i.S. mit  $\geq 6$  Wochen Abstand

RCOG: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Guidance May 2010. Contraception for women aged over 40 years.



## Gut zu wissen

### Kombinierte orale Kontrazeptiva (COC)

- Das Gesamtrisiko für Malignome ist für COC-Anwenderinnen geringer als für Nicht-Anwenderinnen (-12%). Vogt C & Schaefer M. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011

### DMPA

- FSH i.S. nicht sehr stark supprimiert
- Reduktion von Hitzewallungen
- Kein erhöhtes Risiko für VTE, Herzinfarkt und Mammakarzinom
- Risikoreduktion für Endometrium- (80%) und Ovarialkarzinom (39-83%)
- Reduktion der Knochendichte während der Anwendung (danach Re-Anstieg)

Allen et al., Contraception in women over 40 years of age. CMAJ 2013



## Gut zu wissen

### LNG-IUD

- Mirena®: 20 mcg/Tag, 10 mcg/Tag nach 5 Jahren
  - Jaydess®: 14 mcg/Tag, 5 mcg/Tag nach 3 Jahren
  - Mirena® Einlage  $\geq$  45 Jahren + Amenorrhoe
- > bis zur Postmenopause belassen (off label)

Depypere & Inki, Climacteric 2015

- Mirena® Einlage  $\geq$  45 Jahren + Zyklus > 7 Jahre (off label)

NIH and Clinical Excellence. [...]: The effective and appropriate use of LARC. 2005

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Stopp der Kontrazeption möglich bei Frauen  $< 50$  Jahren, wenn  $\geq 2$  Jahre Amenorrhoe (ohne anderen Grund)
- Stopp der Kontrazeption möglich bei Frauen  $\geq 50$  Jahren, wenn  $\geq 1$  Jahre Amenorrhoe (ohne anderen Grund)
- 5% der Frauen haben späte Menopause ( $> 55$  Jahren)  
> Stopp der Kontrazeption allgemein ab 55 Jahren möglich
- Keine kombinierten hormonalen Kontrazeptiva  $> 50$  Jahre
- **Wenn  $> 50$  Jahre + Gestagen mono / nicht-hormonelle Kontrazeptiva**  
> **FSH i.S. hilft bei Entscheidungsfindung Kontrazeption ja/nein**

Birth control pills should really be made for men.

It makes more sense to unload a gun than to shoot a bulletproof vest.



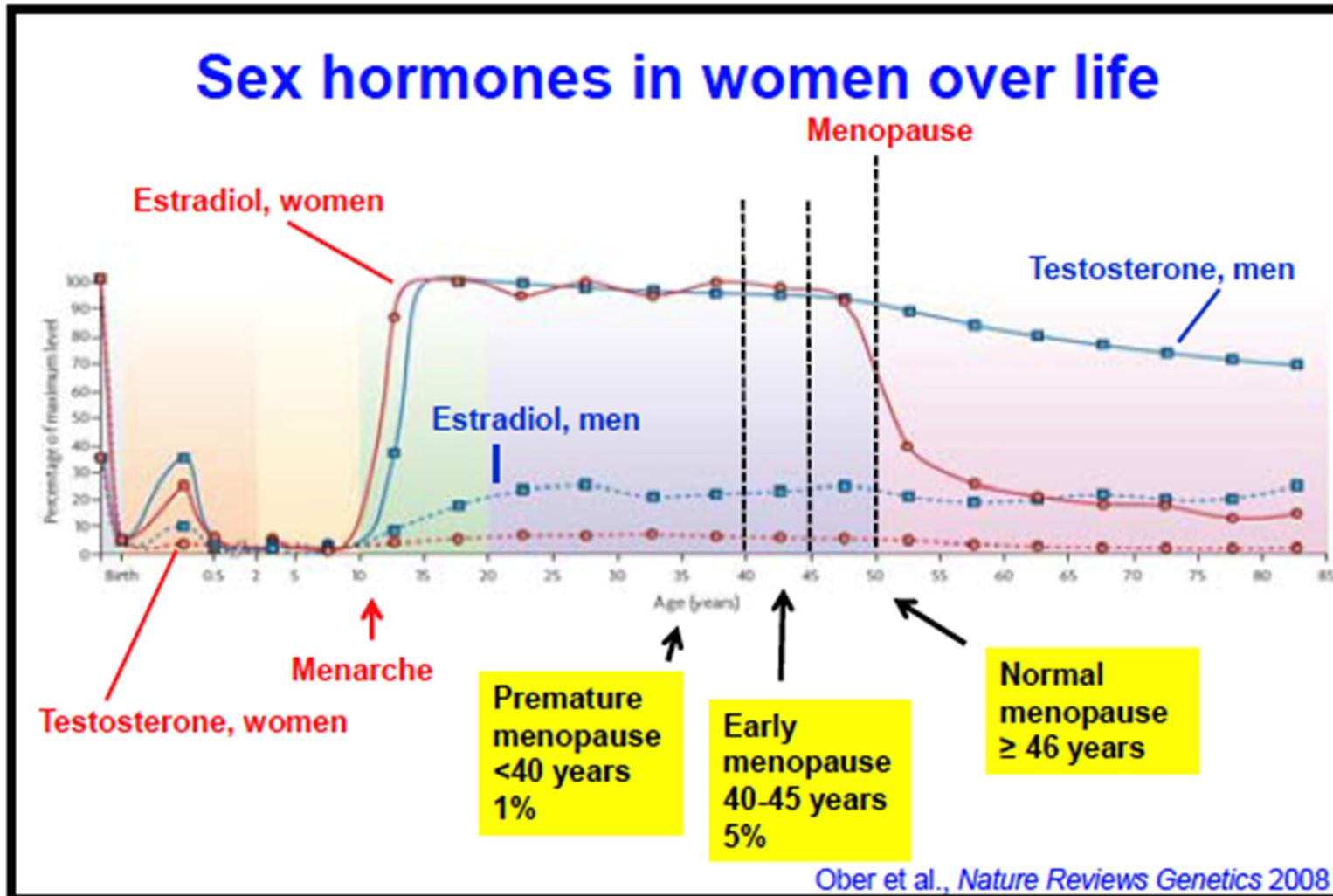
## Session: Estrogen therapy after OVX

# Estrogen therapy after bilateral oophorectomy in premenopausal women.

Prof. Walter Rocca, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

# Hintergrund

Weltkongresse 2016  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Risks vs. benefits of oophorectomy

**BENEFITS**

Ovarian cancer: ↓ 80 – 90%

Breast cancer: ↓ 50 – 60%

**RISKS**

All-cause mortality: ↑ 28%

Lung cancer: ↑ 45%

Coronary heart disease: ↑ 33%

Stroke: ↑ 62%

Cognitive impairment: ↑ 60%

Parkinsonism: ↑ 80%

Psychiatric symptoms: ↑ 50 – 130%

Osteoporosis and fractures: ↑ 50%

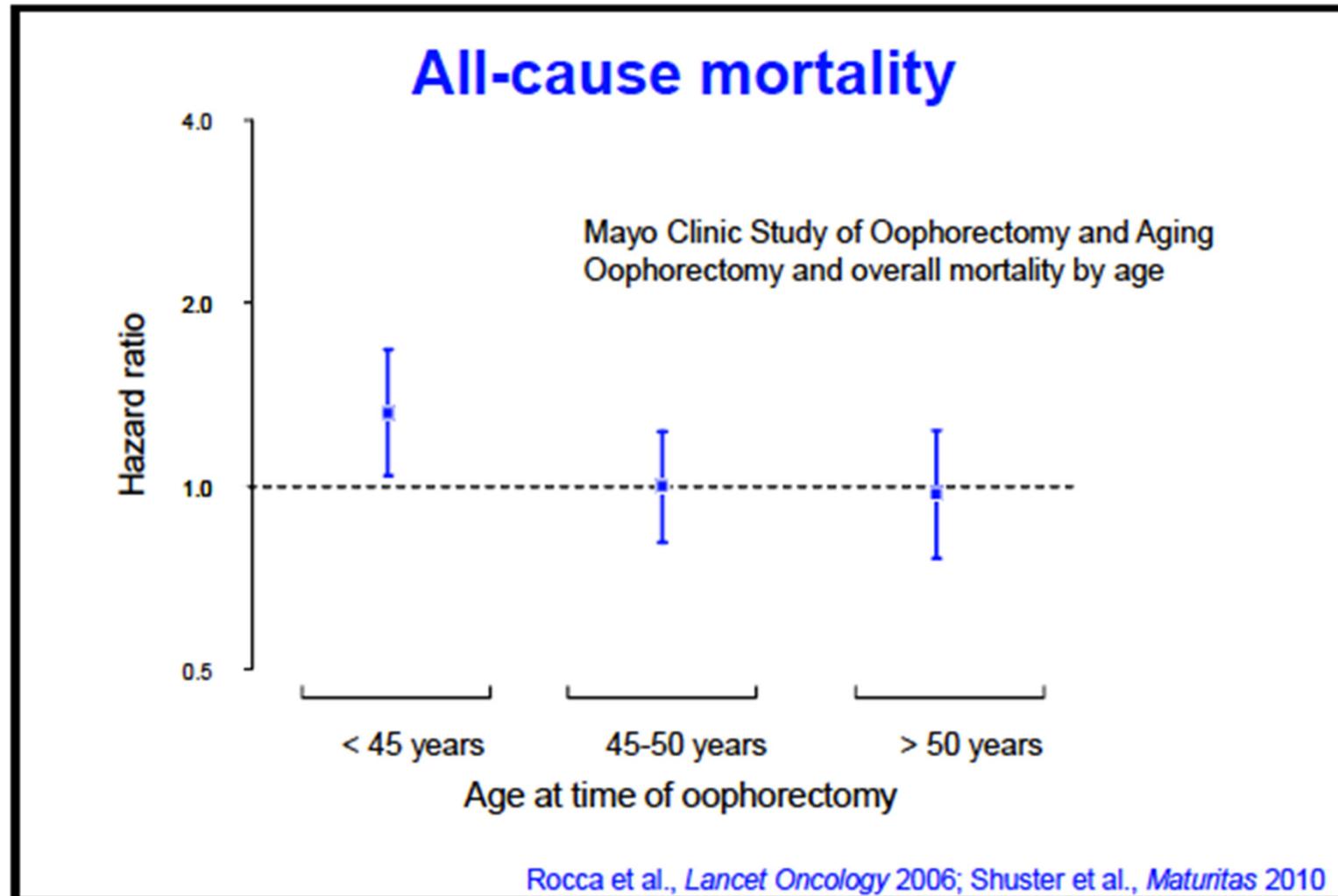
Impaired sexual function: ↑ 40 – 110%

Modified from Shuster et al., *Menopausal Medicine* 2010

# Hintergrund

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



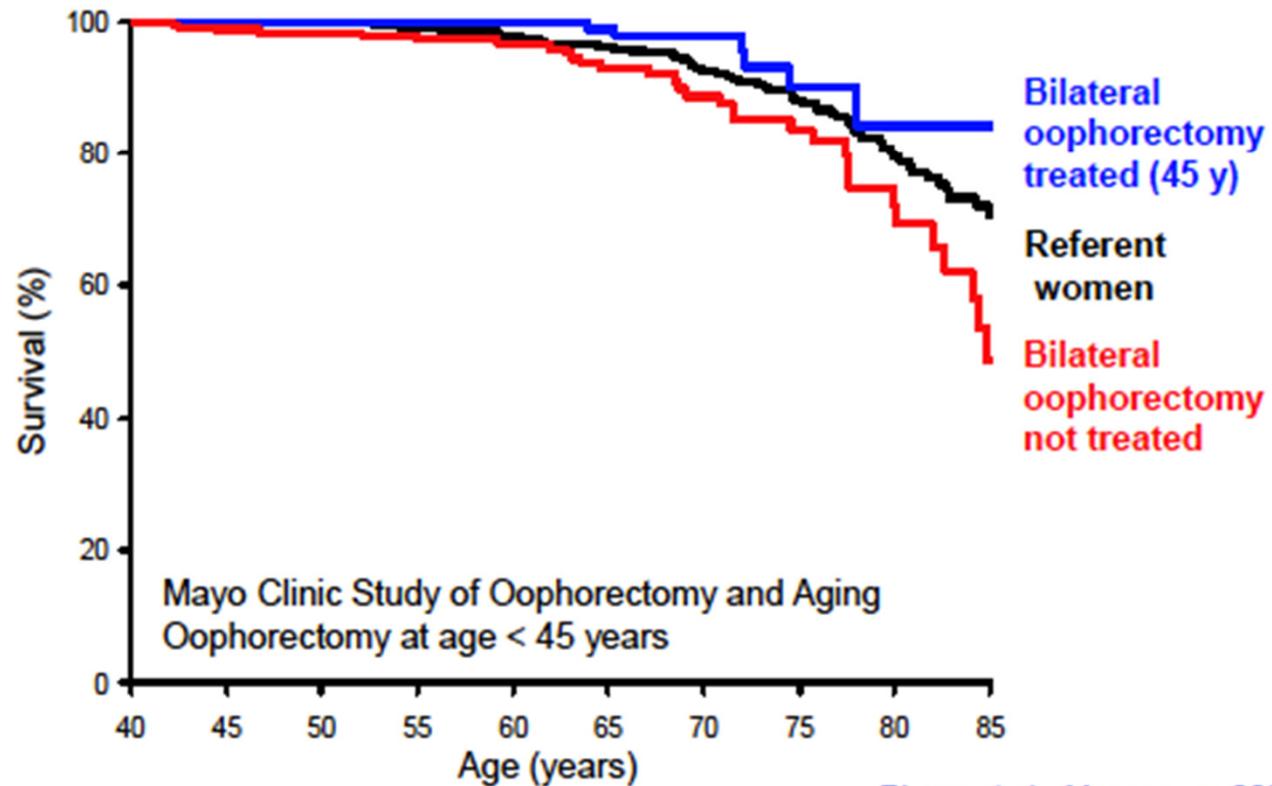
# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## ERT and cardiovascular mortality



Rivera et al., *Menopause* 2009

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Kognitive Einschränkung und Demenz

Mayo Clinic Study of oophorectomy and aging;

Ovarektomie bds.  $\leq$  48 Jahren

Östrogentherapie bis 50 Jahre HR 0.8 (0.3-2.5; p=0.69)

Keine Östrogentherapie bis 50 Jahre HR 1.9 (1.3-2.8; p=0.02)

Bestätigt durch Bove et al., 2014 – Chicago Study

Rocca et al., Neurology 2007 - Bove et al., Neurology 2014



## Knochengesundheit

Statement	LoE
Bei <b>früher Menopause</b> (< 45 Jahren) und <b>prämaturer Ovarialinsuffizienz</b> (< 40 Jahren) kann eine MHT in <b>mittlerer Dosierung</b> die Knochendichte erhalten und ein erhöhtes Frakturrisiko verhindern. Für eine niedrig- oder ultraniedrig dosierte MHT fehlen Frakturdaten.	IIb, III



## Knochengesundheit

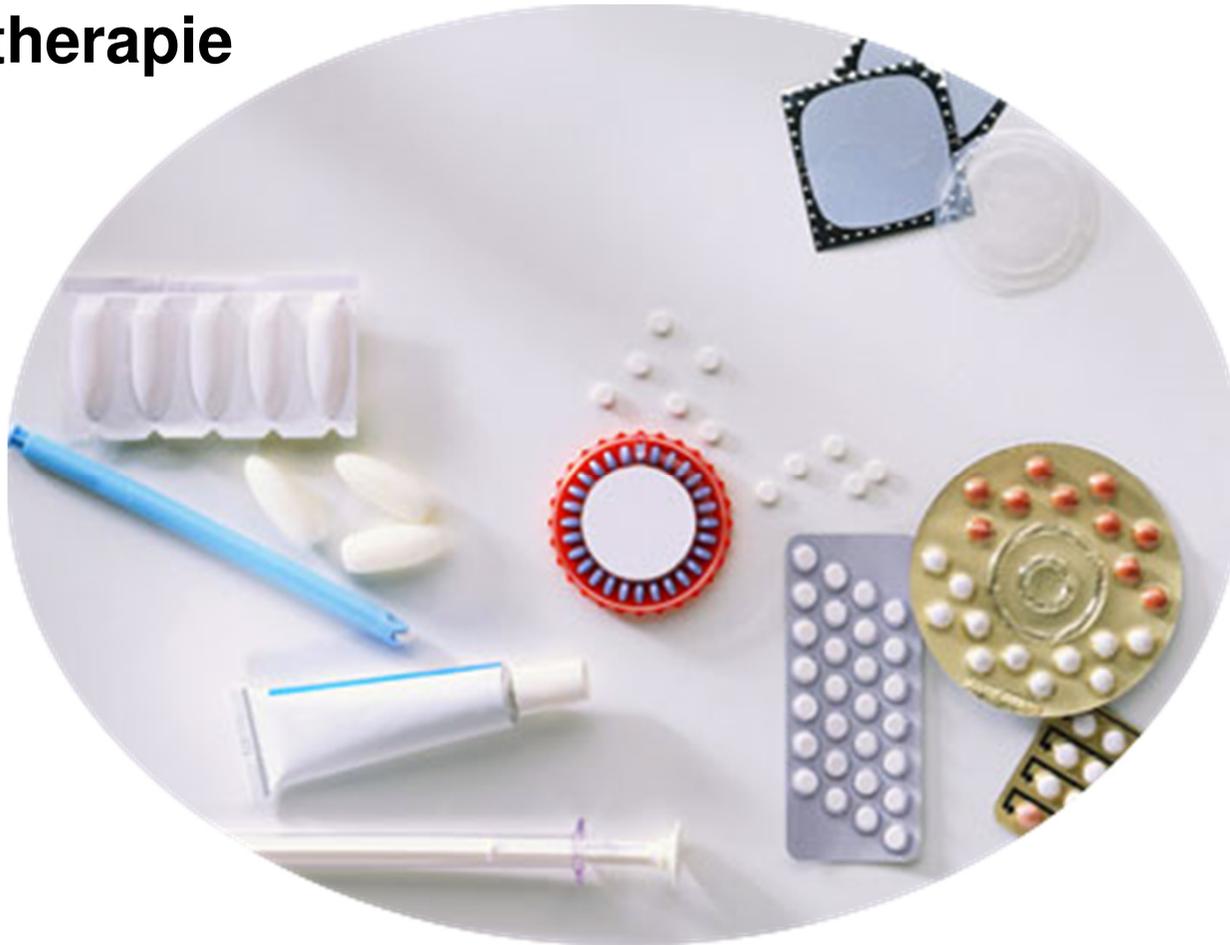
Statement / recommendation	Grade
Measurement of <b>BMD at initial diagnosis of POI</b> should be considered, especially when there are additional risk factors.	C
If <b>BMD</b> is <b>normal</b> and <b>adequate systemic estrogen</b> replacement is commenced > value of repeated DXA scan is low.	Expert opinion
If a diagnosis of <b>osteoporosis</b> is made and estrogen replacement or other therapy initiated, <b>BMD</b> measurement should be repeated <b>within 5 years</b> . A <b>decrease in BMD</b> should prompt review of estrogen replacement therapy and of other potential factors. Review by a <b>specialist in osteoporosis</b> may be appropriate	Expert opinion

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Hormontherapie



ESHRE Guideline POI 2016

# Ergebnisse

Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Statement / recommendation	Grade
Women should be advised that HRT may have a role in <b>primary prevention</b> of diseases of the cardiovascular system and for bone protection	C
<b>17-<math>\beta</math> estradiol</b> is preferred to EE or CEE.	C
<b>Androgen treatment</b> is only supported by limited data (long-term health effects are unknown).	C
Women with POI should be informed that <b>MHT</b> has <b>not</b> been found to <b>increase the risk of breast cancer</b> before the age of natural menopause.	D
<b>MHT</b> is a treatment option for women carrying <b>BRCA 1/2 mutations</b> but without personal history of breast cancer after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy.	C

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2016  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Bei bilateraler Ovariectomie > MHT bis mindestens zum 50-51. Lebensjahr (Ausnahme: eindeutige Kontraindikation)
- Optimale E2-Dosis unklar (keine ausreichenden Studien)

## Vorschlag:

- Orale MHT: Estradiol 2 mg/Tag + Progestogen / Mirena®
- Transdermale MHT: Estradiol 50-100 mcg/Tag als Patch oder 2-4 Hübe Estrogengel + Progestogen / Mirena®