

Update Menopause

Weltkongresse **2017**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***Prof. Dr. Petra
Stute***

u^b

b
**UNIVERSITÄT
BERN**



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

Agenda

- 1. Alternative Therapieansätze bei menopausalen Hitzewallungen**
- 2. Lasertherapie bei menopausaler vaginaler Atrophie**
- 3. Einfluss einer HRT auf das Melanomrisiko**
- 4. Stirbt man früher oder später mit Hormonen?**



Nonhormonal Management of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms 2015 NAMS Position Statement

Janet S Carpenter

Indianapolis, Indiana, USA

Hintergrund

Weltkongresse 2017

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Kategorie	Therapie
Empfohlen (Wirksamkeit nachgewiesen)	• Kognitive Verhaltenstherapie • Hypnose • SSRI / SNRI • Gabapentin / Pregabalin • Clonidin
Empfohlen mit Einschränkungen (Vor-/Nachteil abwägen, Wirksamkeit nicht 100% nachgewiesen)	• Gewichtsreduktion • Achtsamkeitstraining • Soja • Ganglion Stellatum Blockade
(derzeit) <u>nicht</u> empfohlen (Wirksamkeit unwahrscheinlich, potentielle Nebenwirkungen)	• Atemtechnik • Sport • Yoga • Entspannungstechniken • Akupunktur • Triggermeidung • Abkühlungstechniken

NAMS Position Statement 2015



Literaturrecherche 2016 und Berücksichtigung internationaler Guidelines

➤ **Expertenbrief SGGG 2017 No 51**

„Nicht-hormonelle Therapie von menopausalen Hitzewallungen“

Autoren: P. Stute, R. Bürki, V. Geissbühler

Vernehmlassung: AGER und SMGP

Lebensstilintervention

Statement	LoE
Abkühlungstechniken wie z.B. Bekleidung in Schichten (Zwiebelschalentechnik), Nutzung von Fächern, Ventilatoren, kaltem Wasser, Kühlaggregat unter Kopfkissen, Senkung der Raumtemperatur; keine klinischen Studien	IV
Vermeidung von Triggern wie z.B. Alkohol und scharfe/heisse Speisen/Getränke; keine klinischen Studien	IV
Sport hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.	Ia
Yoga hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.	Ia
Eine Gewichtsabnahme (mind. 10% des Ausgangsgewichts) ist (nach 1-2 Jahren) mit einer Reduktion bzw. Sistieren von Hitzewallungen verbunden. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.	Ib



Körper-Geist-Techniken

Statement	LoE
Eine kognitive Verhaltenstherapie reduziert signifikant Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.	Ib
Achtsamkeitszentriertes Stressmanagement (mindfulness-based stress reduction) reduziert nicht-signifikant die Intensität von und subjektive Beeinträchtigung durch Hitzewallungen.	Ib
Atemtechnik (paced respiration) hat keinen Einfluss auf die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen.	Ib
Entspannungsübungen (relaxation) sind ungenügend wirksam bei Hitzewallungen.	Ia
Hypnose reduziert signifikant die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.	Ib

Phytotherapie

Statement	LoE
Soja-Isoflavone können Hitzewallungen reduzieren. Es werden 50-60 mg Isoflavone/Tag oder mind. 30 mg Genistein/Tag empfohlen.	Ia
Extrakte aus dem Rhizom der Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa) reduzieren im Vergleich zu Plazebo signifikant Hitzewallungen in der Peri- und Postmenopause.	Ib
Extrakte aus dem Rhizom der Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa) reduzieren signifikant Hitzewallungen bei prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs (unter Tamoxifen-Therapie).	Ib

- Die Sicherheit von **Isoflavonen** bei an Brustkrebs erkrankten Frauen ist unzureichend untersucht.
- Soweit bekannt, ist die Gabe von **Traubensilberkerze** bei an Brustkrebs erkrankten Frauen nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert.

Akupunktur

Statement	LoE
Akupunktur kann zur Therapie von Hitzewallungen empfohlen werden	Ia

Ganglion stellatum Blockade

Statement	LoE
Eine Ganglion Stellatum Blockade reduziert möglicherweise Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.	II

Antidepressiva

Statement	LoE
SSRI und SNRI reduzieren im Vergleich zu Plazebo signifikant Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.	Ia

- Die Startdosis beträgt bei **Paroxetin 10 mg/Tag** (Ziel 10-20 mg/Tag) und bei **Venlafaxin 37.5 mg/Tag** (Ziel 37.5–150 mg/Tag).
- Der Wirkungseintritt liegt innerhalb der ersten **zwei Behandlungswochen**.
- Mögliche dosisabhängige **Nebenwirkungen** sind Mundtrockenheit, Schlafstörung, Übelkeit, Kopfschmerz und Benommenheit, welche häufig nach 1-2 Wochen regredient sind.

Antikonvulsiva

Statement	LoE
Gabapentin und Pregabalin reduzieren im Vergleich zu Plazebo signifikant Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.	Ia

- Die Startdosis beträgt bei Gabapentin 0-0-0-300 mg/Tag, welche sukzessive nach 3 Tagen auf 0-0-0-600 mg/Tag, dann 300-0-0-600 mg/Tag gesteigert werden kann (Ziel 900–2400 mg/Tag).
- Die Startdosis von Pregabalin beträgt 0-0-0-50 mg/Tag (Ziel 150–300 mg/Tag).
- Mögliche dosisabhängige Nebenwirkungen sind Benommenheit, Kopfschmerz (oft selbst-limitierend nach 2-4 Wochen).

Fazit für die Praxis

- Therapieerfolg bedeutet nicht automatisch Symptombefreiheit.
- Die meisten **Studien zur Komplementärmedizin und nicht-hormonellen Pharmakotherapie** wurden nur über einen kurzen Zeitraum (**meistens 8-24 Wochen, max. 1 Jahr**) durchgeführt.
- Nicht-hormonelle Pharmakotherapien unterliegen dem **off-label-use**.
- Alle nicht-hormonellen Pharmakotherapien sollten zur Vermeidung von Entzugserscheinungen über 1-2 Wochen **ausgeschlichen** werden.
- Die beschriebenen Modalitäten betreffen nur die Therapie von Hitzewallungen und bieten **keinerlei Schutz** vor anderen **Langzeitfolgen des Östrogenmangels** wie Osteoporose und urogenitaler Atrophie.



The CO2 MicroAblative Laser for treatment of genitourinary syndrome of menopause

Lauren Streicher

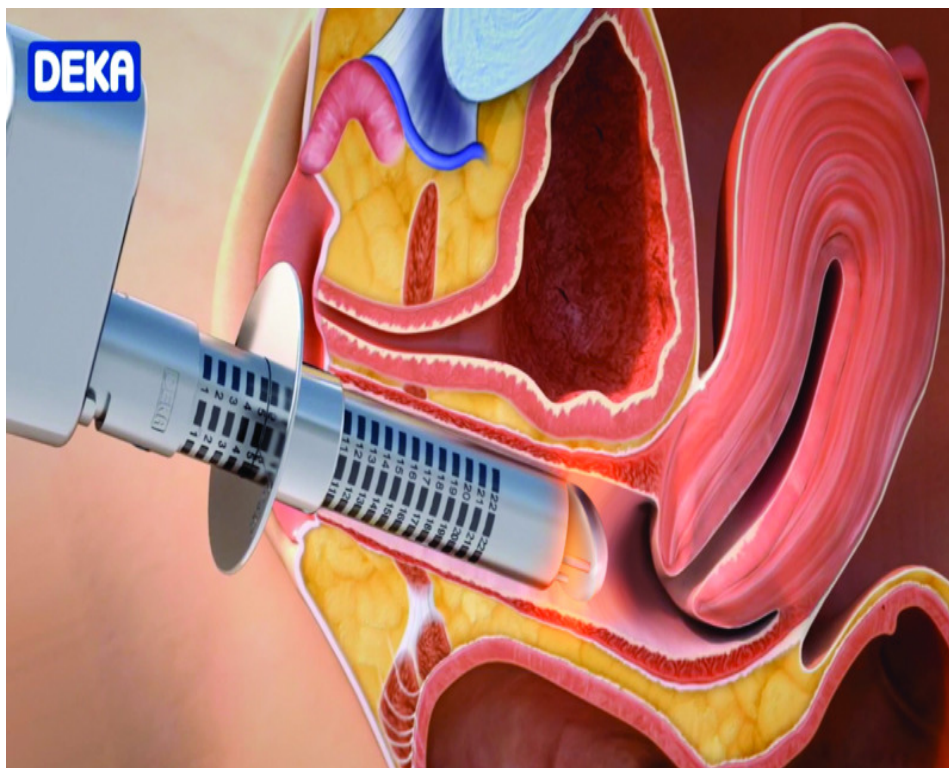
*Medical Director: Northwestern Medicine Center
for Sexual Medicine and Menopause*

Hintergrund

Weltkongresse 2017
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



3 x Laser innerhalb von 12 Wochen



Akute thermale Phase (48-72 Std.)

Ödem

Freisetzung chemischer Mediatoren

Kollagenschrumpfung

Proliferations-Phase (30 Tage)

Fibroblastenbildung

Neue dermale Matrixmoleküle

Neue Kollagenfasern

Remodellierungs-Phase

Ende der inflamm. Infiltration

Reife Kollagenfasern

Neues elastisches Bindegewebe

CO₂-Laser induziert

- Hitzeschock-Reaktion
- Produktion von Hitzeschock-Proteinen (HSP70)
- Aktivierung von Wachstumsfaktoren
- Aktivierung von Fibroblasten
- Kollagen- und Glucosaminoglykane-Produktion

Ergebnisse

- Verbesserung objektiver und subjektiver Zeichen der **vaginalen Atrophie**

Salvatore S et al., Climacteric 2014

Salvatore S et al., Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2014

Salvatore S et al., Climacteric 2015

Salvatore S et al., Menopause 2015

Zerbinati S et al., Lasers Med Sci 2015

Perino A et al., Maturitas 2015

Athanasίου S et al., Climacteric 2016

Pitsouni E et al., Maturitas 2016

Baggish MS et al., JOURNAL OF GYNECOLOGIC SURGERY 2016

Perino A et al., European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2016

Miao et al., Chin J Clin Obstet Gynecol 2016

Pitsouni E et al., Lasers Med Sci 2017

Filippini M et al., Photomedicine and Laser Surgery 2017

- Verbesserung der **sexuellen Funktion**

Salvatore S et al., Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2014

Sokol ER et al., Menopause 2016

Salvatore S et al., Climacteric 2014

Pitsouni E et al., Maturitas 2016

Baggish MS et al., JOURNAL OF GYNECOLOGIC SURGERY 2016

- Subgruppe: Frauen mit vaginaler Atrophie bei **Mammakarzinom**

Pieralli A et al., Arch Gynecol Obstet 2016

Pagano T et al., Menopause 2016

- **Nachhaltigkeit**

1 Jahr: Pieralli A et al., Arch Gynecol Obstet 2016

Sokol ER et al., Menopause 2017

15 Monate: Siliquini GP et al., CLIMACTERIC, 2017

2 Jahre: Behnia-Willison F et al., European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2017

(VVA, OAB, sexuelle Funktion, Prolaps)

Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women

Vera L. Cruz, MD,¹ Marcelo L. Steiner, MD, PhD,² Luciano M. Pompei, MD, PhD,²
Rodolfo Strufaldi, MD, PhD,² Fernando L. Afonso Fonseca, PhD,³ Lucila H. Simardi Santiago, MD, PhD,⁴
Tali Wajsfeld, MD,¹ and Cesar E. Fernandes, MD, PhD^{1,2}

Abstract

Objective: The aim of the study was to evaluate efficacy of fractional CO₂ vaginal laser treatment (Laser, L) and compare it to local estrogen therapy (Estriol, E) and the combination of both treatments (Laser + Estriol, LE) in the treatment of vulvovaginal atrophy (VVA).

Methods: A total of 45 postmenopausal women meeting inclusion criteria were randomized in L, E, or LE groups. Assessments at baseline, 8 and 20 weeks, were conducted using Vaginal Health Index (VHI), Visual Analog Scale for VVA symptoms (dyspareunia, dryness, and burning), Female Sexual Function Index, and maturation value (MV) of Meisels.

Results: Forty-five women were included and 3 women were lost to follow-up. VHI average score was significantly higher at weeks 8 and 20 in all study arms. At week 20, the LE arm also showed incremental improvement of VHI score ($P = 0.01$). L and LE groups showed a significant improvement of dyspareunia, burning, and dryness, and the E arm only of dryness ($P < 0.001$). LE group presented significant improvement of total Female Sex Function Index (FSFI) score ($P = 0.02$) and individual domains of pain, desire, and lubrication. In contrast, the L group showed significant worsening of pain domain in FSFI ($P = 0.04$), but FSFI total scores were comparable in all treatment arms at week 20.

Conclusions: CO₂ vaginal laser alone or in combination with topical estriol is a good treatment option for VVA symptoms. Sexual-related pain with vaginal laser treatment might be of concern.



- **Überaktive Blase**

Perino A et al., European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2016

Baggish MS et al., JOURNAL OF GYNECOLOGIC SURGERY 2016

- **Inkontinenz**

Pitsouni E et al., Maturitas 2016

Gonzalez IP et al., Urologia Colombiana 2017

Metanalyse (n=13): Pergialiotis V et al., Int Urogynecol J 2017

Nachhaltigkeit (3 Jahre): Gonzalez IP et al., International Urogyn J 2017

- **Vestibulodynie**

Murina F et al., J Sex Med 2016

- **Lichen sclerosus**

Baggish MS et al., JOURNAL OF GYNECOLOGIC SURGERY 2016

Li J et al., Chin J Clin Obstet Gynecol 2016

Fazit für die Praxis

- Die nachhaltige Wirksamkeit des fraktionierten CO2-Lasers ist bei der Therapie der **vaginalen Atrophie** gut belegt.
- Randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien fehlen jedoch.
- Der Wirksamkeitsnachweis für **andere Indikationen** (Inkontinenz, Vestibulodynie, Lichen sclerosus) ist noch unzureichend.
- Bei fehlender Kostenerstattung des Lasers durch die Krankenkassen, sind vaginale Östrogene weiterhin die *first-line-Therapie* der vaginalen Atrophie.



Einfluss einer HRT auf das Maligne-Melanom-Risiko

Botteri E et al.,

Menopausal hormone therapy and risk of melanoma:

Do estrogens and progestins have a different role?

Int J Cancer. 2011;141(9):1763-1770. LoE IIa

Hintergrund

- Das Maligne Melanom (MM) ist die 5.-häufigste Krebserkrankung der Frau.
- Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 94%.
- Unklar, ob endo- u. exogene Hormonexposition das MM-Risiko beeinflusst.

Gandini S et al., Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis.

Eur J Cancer 2011;47:2607-17.

Kvaskoff M et al., Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors: a large French prospective study. Am J Epidemiol 2011;173:1192-202.

Koomen ER et al., Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population based case-control study. Ann Oncol 2009;20:358-64.

- Östrogene stimulieren die Proliferation von Melanozyten *in vitro*.
- MM exprimieren ER und PGR.
- Meta-Analyse (9 RCT) bei metastasierten MM Patienten zeigte bessere Response auf die Kombination von CHT+TAM vs. CHT allein, wobei das Überleben nach einem Jahr jedoch nicht beeinflusst wurde.

Beguerie JR et al., Tamoxifen vs. non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: a meta-analysis. Int J Dermatol 2010;49:1194-202.



- Norwegische Kohortenstudie an ca. 700'000 Frauen (Alter 45-79 Jahre)
- Beobachtungszeitraum 2004-2008
- Inzidente Krebserkrankungen und Angaben zur HRT (Östrogenmono-, systemische E2/NETA-Kombinationspräparate, Tibolon) aus zwei verschiedenen Datenbanken (Cancer Registry of Norway, Norwegian Prescription Database).
- Vergleich von derzeitigen und früheren (> 4 Monate seit HRT Stopp) Hormonanwenderinnen mit Nichtanwenderinnen.
- **Endpunkt: Inzidenz des Malignen Melanoms**
- Adjustierung für Alter, Bildung, UV-Lichtexposition, Parität, Alter bei der ersten Geburt, Ehestatus und Ko-Medikation (Antihypertensiva, Statine, Levo-Thyroxin und Antidiabetika).

- Medianer Follow-up 4.8 Jahre
- 1'476 ED Malignes Melanom
- 26% HRT-Anwenderinnen
- **Ergebnisse**
 - ❖ Eine derzeitige HRT ist mit einem signifikant erhöhtem Risiko für die Diagnose eines Malignen Melanoms assoziiert (RR 1.19; 95% KI 1.03-1.37).
 - ❖ Erhöhtes Risiko nur für die orale (RR 1.45; 95% KI 1.09-1.93) und vaginale (RR 1.44; 95% KI 1.14-1.84) Östrogenmonotherapie.
 - ❖ Kein erhöhtes Risiko für die Östrogen-Gestagen-Kombination (RR 0.91; 95% KI 0.70-1.19) oder Tibolon (RR 1.39; 95% KI 0.88-2.18).

Fazit für die Praxis

- Steroidhormonen scheinen das MM Risiko zu beeinflussen.
- Limitationen der Studie:
 - ❖ Kurzes Follow-up > keine Aussage über den kausalen Zusammenhang zur Entstehung von Malignen Melanomen möglich.
 - ❖ Kleine Fallzahl in Subgruppen > statistische Power nicht gegeben.
 - ❖ Migration von zwei Datenbanken > keine individuelle Erfassung von Risikofaktoren wie Sonnenlichtexposition, Solariumnutzung, Nikotinabusus, Hautzustand und familiäre Belastung.
- Die meisten HRT-Anwenderinnen sind nicht hysterektomiert
> Studie kaum Konsequenzen in der Praxis.
- Empfehlung: „Jeder Versicherte, der über 35 Jahre alt ist, kann alle zwei Jahre eine kostenlose Vorsorgeuntersuchung durchführen lassen.“



Einfluss einer HRT auf die Sterbewahrscheinlichkeit

JoAnn E. Manson et al.,

Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials.

JAMA. 2017;318(10):927-938 LoE Ib

Hintergrund

- Seit 2002 ist die HRT stark umstritten.
- 2016 hat die Publikation von zwei der WHI Autoren für Aufregung gesorgt:
- Die Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile einer 5-jährigen oralen HRT bei Neustarterinnen zwischen 50 und 59 Jahren zeigte u.a. eine Reduktion der Todesfälle in den Hormonarmen
(für CEE+MPA -5 Todesfälle/1000 Frauen und
für CEE -5.5 Todesfälle/pro 1000 Frauen)



- **WHI-I:** Frauen mit intaktem Uterus (n=8506) mit CEE+MPA vs. Plazebo (n=8102) für **5.6 Jahre**
- **WHI-II:** Hysterektomierte Frauen (n=5310) mit CEE vs. Plazebo (n=5429) für **7.2 Jahre**
- WHI-Abbruch 2002 / 2004 > kumulatives Follow-up **18 Jahre**
- Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität
- Sekundäre Endpunkte: krankheitsspezifische Mortalitäten (Herz-Kreislauf-erkrankungen, Malignome, Sonstiges)
- Während des 18-jährigen Follow-up's wurden **7489 Todesfälle** dokumentiert.

Gesamtmortalität

- Das Risiko zu versterben war für alle Hormonanwenderinnen nicht erhöht (HR 0.99, 95% KI 0.94-1.03).
- Im Gegenteil: Für Frauen, die **bei Hormonstart** zwischen **50 und 59 Jahre** alt waren, war die Gesamtmortalität während der Interventionsphase (HR 0.69, 95% KI 0.51-0.94) und der 18-jährigen kumulativen Beobachtungsphase (HR 0.79, 95% KI 0.64-0.96) **signifikant reduziert**.
- Der **Überlebensvorteil** war für Frauen mit stattgehabter reinen **Östrogentherapie** - unabhängig vom Alter bei Hormonstart - **signifikant** nachhaltig nachweisbar (HR 0.92, 95% KI 0.85-0.99; $p=0.03$).

Kardiovaskuläre Mortalität

Die Wahrscheinlichkeit, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (KHK, Apoplex, Sonstiges) zu versterben, war für Hormonanwenderinnen während des kumulativen Beobachtungszeitraums von 18 Jahren **weder erhöht noch erniedrigt** (unabhängig vom HRT Typ, Alter bei Hormonstart und beobachteten Zeitraum).



Malignom-Mortalität

- Die Wahrscheinlichkeit, an einem Malignom zu versterben, war für Hormonanwenderinnen während des kumulativen Beobachtungszeitraums von 18 Jahren **weder erhöht noch erniedrigt**.
- Für das **Mammakarzinom** zeigte sich für den 18-jährigen kumulativen Beobachtungszeitraum ein signifikant nachhaltiger **Überlebensvorteil** für **Östrogenmono**anwenderinnen (HR 0.55, 95% KI 0.33-0.92; p=0.02).
- Das Risiko, an einem **Kolonkarzinom** zu versterben, war für **Östrogenmono**anwenderinnen, die bei Hormonstart 70-79 Jahre alt waren, während des kumulativen Beobachtungszeitraum von 18 Jahren signifikant **erhöht** (HR 2.13, 95% KI 1.10-4.12).

Demenz-Mortalität

- Während des 18-jährigen Beobachtungszeitraum war die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu versterben, für alle Hormonanwenderinnen **signifikant reduziert** (HR 0.85, 95% KI 0.74-0.98; $p=0.03$), wobei v.a. Östrogenmonoanwenderinnen profitierten (HR 0.74, 95% KI 0.59-0.94; $p=0.01$).

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2017

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Dem unguten Gefühl, dass *frau* möglicherweise für ihr unmittelbares Wohlbefinden (dank HRT) später einen hohen Preis (Tod) bezahlen muss, kann nun wissenschaftsbasiert vehement widersprochen werden!

Folgendes lässt sich festhalten:

- Eine HRT hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität
- Frauen, die zwischen 50 und 59 Jahren eine ca. 5-7-jährige HRT starten, leben signifikant länger.
- Eine HRT senkt signifikant nachhaltig das Risiko, an einer Demenz zu versterben.
- Reine Östrogenanwenderinnen profitieren am meisten:
die Gesamt-, Mammakarzinom- und Demenzmortalität sinkt signifikant.