

# *Update Menopause*

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

**Prof. Dr. Petra  
Stute**

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

**UNIVERSITÄT  
BERN**



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

# Agenda

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1. The impact of progesterone on weight and sleep**
- 2. HRT and Cognition**
- 3. Progestogens and breast cancer**
- 4. Management of perimenopausal bleeding**
- 5. Risk of osteoporosis caused by treatment of breast cancer**



# The impact of progesterone on weight and sleep

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

*Unifrauenklinik Bern*

# Hintergrund: Gewicht

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Gewichtszunahme 0.5 kg/Jahr**

Davis SR et al., Climacteric 2012

- Zunahme der **viszeralen Körperfettanteils** von 5-8% (Prämenopause) auf **15-20%** (Postmenopause)
- Abnahme der **Muskelmasse** um **1%** innerhalb von 6 Jahren
- Zunahme des **Bauchumfangs** um **6%** innerhalb von 6 Jahren
- Frauen mit operativer Menopause haben ein 5-fach erhöhtes Risiko, eine schwere Adipositas zu entwickeln im Vergleich zu altersgleichen, noch prämenopausalen Frauen

Karvonen-Gutierrez C & Kim C. Healthcare 2016

# Hintergrund: Schlaf

Weltkongresse 2018

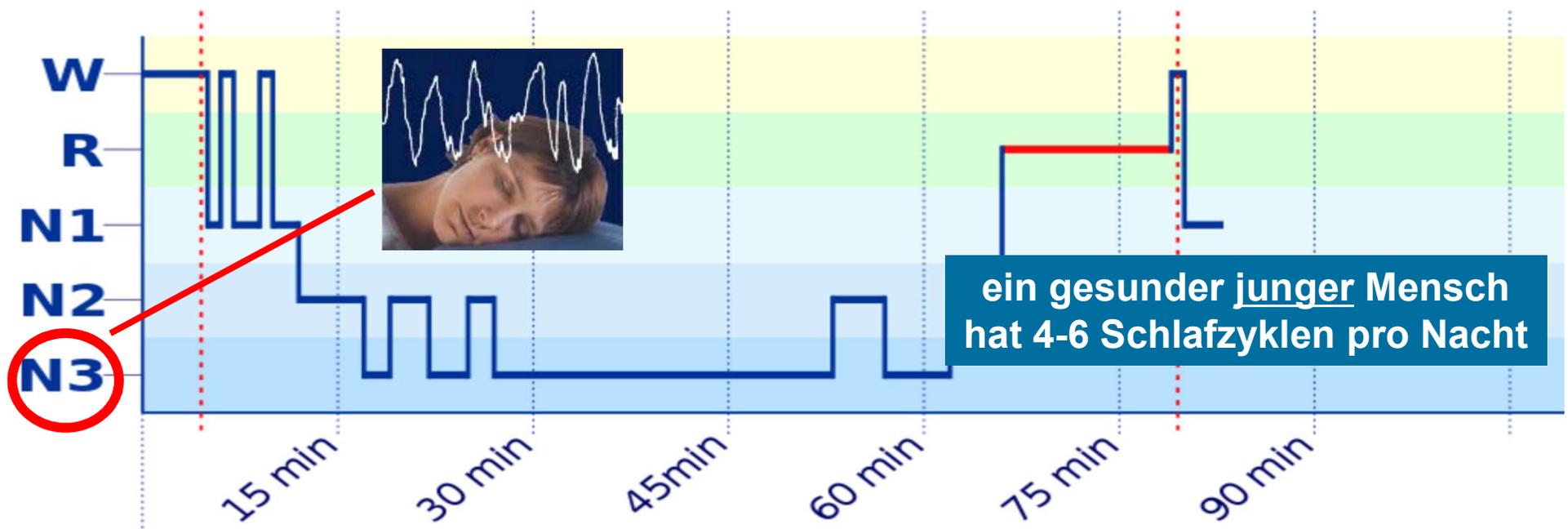
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## NREM Schlafstadien

- N1 + N2 = (moderater) leichter Schlaf, 50-65% des Gesamtschlafs
- N3 = tiefer und **erholsamer** ! Schlaf, 10-20% des Gesamtschlafs

**REM Schlafstadium** 20% des Gesamtschlafs



# Hintergrund

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Warum ist NREM 3 wichtig für den Stoffwechsel bzw. Warum müssen wir nachts nichts essen?

V.a. in der 1. Nachthälfte (= viel **NREM 3**)

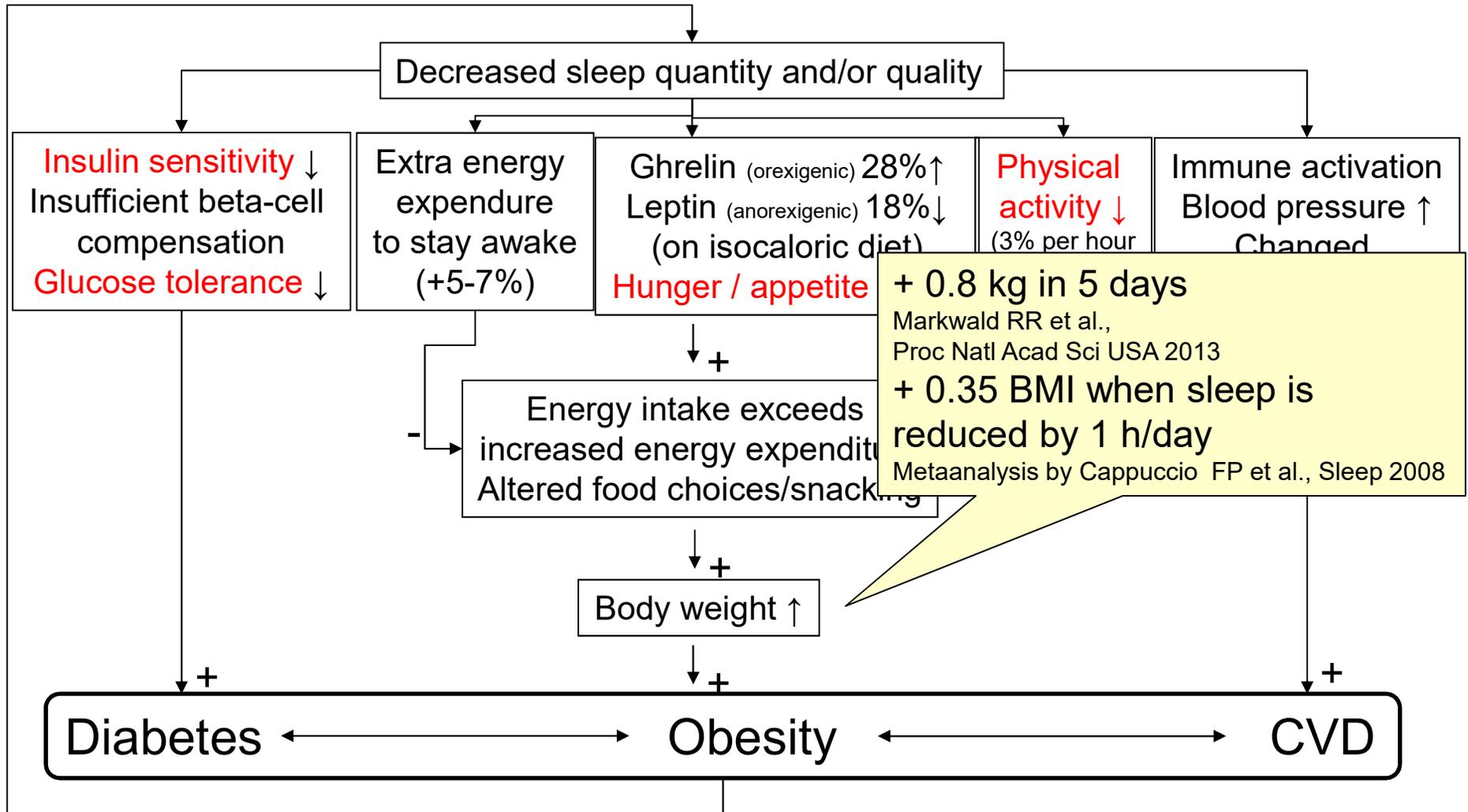
- **Glucosetoleranz** ist niedrig (**gut!**) = **Glucoseverbrauch** ist **niedriger** als während REM Schlaf oder Wachsein
- **GH Peak (gut!)** = hemmt die Glukoseaufnahme in insulin-abhängige Gewebe (Leber, Muskel, Fettgewebe)
- Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-NNR Achse (> ↓**Cortisol**) (**gut!**)

**Schlafentzug** (< 5.5 Std. für 5-14 Nächte) / **reduzierte Schlafqualität** (selektive NREM 3 Suppression) **beeinträchtigt** die **Glucosetoleranz** bei jungen Menschen vergleichbar mit Personen > 60 Jahren, möglicherweise via beeinträchtigte negative Feedbackregulation der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse (> ↑**Cortisol**)

# Hintergrund: Folgen von Schlafstörungen

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



# Ergebnisse: Progesteron und Schlaf

Weltkongresse 2018  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Progesteron wird zu **Allopregnanolon** metabolisiert > Modulation von GABA<sub>A</sub> Rezeptoren > sedierender Effekt. MacKenzie G & Maguire J, BioMol Concepts 2013
- Progesteron korreliert signifikant positiv mit der **NREM N3** Dauer.  
Manber R&Armitage R, Sleep 1999
- Progesteron hat keinen signifikanten Einfluss auf ungestörte Nächte, **kompensiert** aber **Störeinflüsse aus der Umgebung**.  
Randomized cross-over study in 8 postmenopausal women without menopausal symptoms receiving 300 mg MP or placebo for 3 weeks each, assessment polysomnography and serum hormones.  
Caufriez A et al., J Clin Endocrin Metba 2011
- Progesteron **erhöht signifikant die Gesamtschlafdauer** und **reduziert die Einschlaf latenz** und nächtliches **Erwachen**.  
Randomized placebo-controlled study in 10 postmenopausal women without sleep disturbances receiving 300 mg MP or placebo for 3 weeks, assessment polysomnography. Schüssler P et al., Psychoneuroendocrinology 2008

# Ergebnisse: Progesteron und Stoffwechsel

Weltkongresse 2018  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Anstieg der **Körperkerntemperatur** um 0.2-0.5° C.
- Signifikanter **Anstieg** von **fT4** (Diff. zu Plazebo 0.8 pmol/l).  
12-week randomized placebo-controlled trial in 69 postmenopausal women receiving either MP 300 mg/d or placebo; serum TSH and fT3 unchanged. Sathi P et al., Clin Endocrinol 2013
- Anstieg des **GH** Peaks in der Nacht  
Randomized cross-over study in 8 postmenopausal women without menopausal symptoms receiving 300 mg MP or placebo for 3 weeks each, assessment polysomnography and serum hormones. Caufriez A et al., J Clin Endocrin Metab 2011
  - > triggert **NMR 3** Schlaf Copinschi G & Caufriez A, Endocrinol Metab Clin N Am 2013
  - > stimuliert **Lipolysis** (Gegenspieler des Insulins) und **Muskelwachstum** (Gegenspieler von Cortisol).

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Schlafmangel** erhöht das Risiko für **Adipositas** und chronische nicht-übertragbare Erkrankungen.
- Die **Menopause** ist mit **Schlafstörungen** und **Gewichtszunahme** assoziiert.
- **Progesteron** hat einen **positiven** Einfluss auf Schlaf und Stoffwechsel.
- Die wenigen Studien zu **MHT** mit **mikronisiertem Progesteron** zeigen, dass Östrogene mit mikronisiertem Progesteron
  - entweder **keinen Einfluss** haben oder aber das **Körpergewicht** von normalgewichtigen postmenopausalen Frauen **reduzieren**.
  - den **BMI** von normal- und übergewichtigen postmenopausalen Frauen **nicht verändern**.

Coquoz A, ... Stute P. Climacteric 2018 in press



## HRT and Cognition

**Prof. Dr. med. Herman de Pypere**

*Unifrauenklinik Gent, Belgien*

# Hintergrund

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Frauen erkranken häufiger an M. Alzheimer
  - Eine 65-jährige Frau hat ein Risiko von 1:6, im weiteren Leben einen M. Alzheimer zu entwickeln (Mann 1:11).
  - Das Risiko für M. Alzheimer ist bei Frauen in den 60ern 2x höher als das für Brustkrebs.
  - Die kognitive Beeinträchtigung bei M. Alzheimer ist bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt als bei Männern.
- Irvine et al., Metaanalysis JCEN 2012
- Das Apolipoprotein E4-Allel ist der stärkste genetische Risikofaktor für die Entwicklung eines M. Alzheimer.

# Hintergrund

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- ApoE ist u.a. an der neuronalen Regulation des Cholesterintransports beteiligt  
> wichtig für Synapsenentwicklung, Dendritenbildung > .... Gedächtnis
- ApoE-Gen ist in Abh. von der Allelkonstellation (Epsilon 2, 3 und 4) ein Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit. Epsilon 3 ist die häufigste Variante.
- **Epsilon 4** ist mit einem **erhöhten Risiko** für eine **Alzheimer-Demenz** assoziiert.
- **Heterozygote** Träger mit der Allelkombination **3/4** (ca. 20-25% Bevölkerung) haben ein ca. **3x** erhöhtes Lebenszeitrisiko für eine Demenz im Vergleich zu 3/3-Trägern (ca. 60% Bevölkerung).
- **Homozygote 4/4**-Träger (ca. 2% der Bevölkerung) haben bis **10x** erhöhtes Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken.
- **Pathomechanismus von ApoE4**: u.a. gesteigerte Akkumulation von beta-Amyloid und Hyperphosphorylierung von Tau-Protein
- **Bluttest: Sensitivität des ApoE4-Allels** bzgl. Diagnose **65%** und **Spezifität 68%**.



## Indikation für ApoE Genotypisierung

- Hyperlipoproteinämie Typ III
- erhöhter LDL-Cholesterinspiegel\*
- Hypercholesterinämien mit familiärer Häufung
- Xanthome
- Patienten mit erfüllten klinischen Kriterien für Morbus Alzheimer
- Patienten mit Demenzen unklarer Ätiologie
- Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Adipositas\*

\* da oftmals Lifestyle-bedingte Ursachen > erst klinische Beurteilung  
> ggf. humangenetische Beratung > ggf. genetische Testung



- Der neuroprotektive Effekt der Östrogene scheint vom Alter bei HRT Start, der HRT-Zusammensetzung und evtl. auch von der genetischen (ApoE) Disposition abhängig zu sein.
- **Ziel:** HRT-Einfluss auf die Kognition unter Berücksichtigung der genetischen ApoE-Disposition.
- **Methode:** Literaturrecherche.

# Ergebnisse (I)

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- N=10 Studien  
(4 transversale und 5 longitudinale Beobachtungsstudien,  
1 randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie)
- N=51 – 3697 postmenopausale Frauen > 65 Jahre
- **Therapie:** Östrogen (+ Gestagen)
- **Testverfahren:**
  - Tests zu verschiedenen kognitiven Domänen,
  - 1 x MRI (Hippokampusvolumen)
- **Follow-up** bei prospektiven Studien: max. 6 Jahre

Depypere H et al., Maturitas 2016

# Ergebnisse (II)

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Design	Kohorte	Ergebnis
Transversal studie	Östrogen vs. Kontrolle	ε4- mit ET: beste Performance ε4+ mit ET = ε4- ohne ET
Longitudinal studie (6 a)		ε4- mit ET geringere kognitive Abnahme, gilt nicht für ε4+ mit ET
Transversal-studie (+/- Demenz)		ε4- mit ET 80% AD Risikoreduktion ε4+ ohne ET 200% AD Risikoanstieg ε4+ mit ET kein AD Risikoanstieg
Longitudinal studie (6 a)		derzeitige ET reduziert AD Risiko, wenn ε4+
Longitudinal studie (3 a)	Östrogen vs. Kontrolle	ET reduziert AD Risiko, v.a. wenn ε4+
Longitudinal studie (1-5 a)		ET reduziert signifikant AD Risiko + späteres Erkrankungsalter; gilt auch für heterozygote ε4+

Depypere H et al., Maturitas 2016

# Ergebnisse (III)

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Design	Kohorte	Ergebnis
Transversal studie	Östrogen vs. Kontrolle	ε4+ mit HRT: Hippokampusvolumen grösser als bei ε4+ ohne HRT; HRT kein Effekt auf kognitive Tests
Transversal studie	Östrogen vs. Kontrolle	ε4+ mit ET: Schutz vor olfaktorischer Dysfunktion (=Frühzeichen AD); ε4- mit/ohne ET kein Unterschied
Longitudinal Studie (6 a)		<b>ET mit schlechterer kognitiven Performance als never-user</b> <b>ε4- mit/ohne ET kein Unterschied</b> <b>ε4+ mit ET kognitiv schlechter als ohne ET</b>
PC-RCT (4 a)	E2 + mProgesteron vs. Plazebo	Kein Unterschied

Depypere H et al., Maturitas 2016

# Ergebnisse (IV)

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Hypothese 1

Depypere H et al., Maturitas 2016

ApoE moduliert die *neuroprotektiven* Eigenschaften von Östrogenen.

## Hypothese 2

Östrogene sind günstig wegen ihrer *anti-atherosklerotischen* Effekte;  
aber leider nur bei  $\epsilon 4$ -

## Hypothese 3

$\epsilon 4$ + brauchen eine optimale HRT.

(keine synthetischen Gestagene? Start im günstigen Zeitfenster?)

## Hypothese 4

$\epsilon 4$ + haben schon vor der Menopause schlechtere Gefäße

> HRT macht's noch schlechter bei prävalenter zerebrovaskulärer Pathologie



## Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

- Frauen haben eine höhere Prävalenz des M. Alzheimer.
- Eine mehrjährige HRT im “günstigen Zeitfenster“  
= innerhalb von 5-10 Jahren nach der Menopause scheint einer Demenz vorzubeugen.
- Apo $\epsilon$ 4- Träger scheinen von Östrogenen zu profitieren.
- Bei Apo $\epsilon$ 4+ Trägern mehrheitlich neutraler oder günstiger Effekt von Östrogenen auf AD Risiko.
- Soll eine **ApoE Genotypisierung** in den Wechseljahren durchgeführt werden? **Derzeit nicht empfohlen.**



## Progestogens and breast cancer

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

*Unifrauenklinik Bern*



**Annahme von vielen Frauen  
.... und ÄrztInnen**

**„Hormone machen  
Brustkrebs“**



## SYSTEMISCHE HRT

### Prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien zu HRT und Brustkrebs

#### (Östrogene +) synthetische Gestagene

- Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)
- Women's Health Initiative (WHI)
- Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)
- Longterm Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT)



## Östrogen + Gestagen

- Eine standard-dosierte, orale, kont.-komb. HRT (CEE+MPA) ist nach **5-6-jähriger** Anwendung (WHI) mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden.
- Eine **5-6-jährige** standard-dosierte, orale, kont.-komb. HRT (CEE+MPA) ist aber nicht mit einer erhöhten Brustkrebsmortalität verbunden.
- Eine standard-dosierte, orale, sequentielle HRT (E2+NETA) ist nach **10 Jahren** (DOPS) mit einem neutralen Effekt auf die Brust verbunden.



## Östrogen mono

- Eine standard-dosierte, orale Östrogenmonotherapie (CEE, E2) ist nach 7- (WHI) bzw. 10-jähriger Therapie (DOPS) mit einem erniedrigten Brustkrebsrisiko und Brustkrebsmortalität verbunden.
- Dieser Benefit ist nachhaltig (WHI 13 bzw. 18 Jahre, DOPS 16 Jahre).

# Ergebnisse

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Es gibt 1 Metaanalyse zu HRT und Mammakarzinom, die Progesteron berücksichtigt.
- Es gibt 2 RCT (KEEPS und ELITE), wobei Mammakarzinome „nur“ als „schweres unerwünschtes Ereignis“ gezählt wurden.
- Es gibt 1 Fall-Kontroll-Studie (CECILE), die kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für eine > 4-jährige HRT mit Progesteron zeigte.
- Es gibt 1 prospektive Kohortenstudie (E3N), die ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für eine > 8-jährige kombinierte HRT mit Progesteron zeigte.

Stute P et al., Climacteric 2018

# Ergebnisse

Weltkongresse 2018



Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

	Östrogen + Progesteron/Dydrogesteron, ≤ 5 Jahre			Östrogen + Progesteron/Dydrogesteron, > 5 Jahre		
	Anw.-Dauer	Fälle	HR (95% KI)	Anw.-Dauer	Fälle	HR (95% KI)
<b>Current use</b>	3.0	284	1.13 (0.99-1.29)	<b>8.7</b>	335	<b>1.31</b> <b>(1.15-1.48)</b>
3 Monate – 5 Jahre seit letzter Anwendung	2.1	175	0.96 (0.82-1.12)	7.8	98	1.15 (0.93-1.42)
5 – 10 Jahre seit letzter Anwendung	2.0	133	0.85 (0.71-1.01)	7.3	45	1.08 (0.80-1.46)
> 10 Jahre seit letzter Anwendung	1.6	82	1.14 (0.91-1.44)	6.9	7	0.98 (0.46-2.06)

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	oral	vaginal	transdermal
RCT (nur SUE)	<b>200 mg / Tag</b> an 12 Tagen pro Zyklus über 4 Jahre <u>scheint</u> sicher	<b>45 mg / Tag</b> an 10 Tagen pro Zyklus über 5 Jahre <u>scheint</u> sicher zu sein.	Keine Studien
Prospektive Kohortenstudie	Progesteron scheint bis zu 5 Jahren sicher zu sein (viele offene Fragen!)	Keine Studien	

Stute P et al., The impact of micronized progesterone on breast cancer risk – a systematic review. Climacteric 2018



# Management of perimenopausal bleeding

Prof. Dr. med. Patrice Lopes

Frankreich



## Menopausale Transition (MT)

- **Alter:** 47 (frühe MT) / 49 Jahre (späte MT)
- **Zykluslänge** frühe MT: 25-35 Tage (reproduktive Phase) > 40-50 Tage
- Zykluslänge späte MT: zunehmend anovulatorische Zyklen, „Überspringen“ von Zyklen, Amenorrhoephasen
- **Dauer:** variabel (frühe MT) / 1-3 Jahre (späte MT)
- **Blutvolumen:** insgesamt abnehmend, aber auch starke und verlängerte Blutungen (Durchbruchblutung bei anovulatorischen Zyklen, erhöhte endogene E2-Exposition bei ovulatorischen Zyklen)



## Klassifikation der abnormen uterinen Blutung (AUB) per PALM-COEIN

### PALM-Komponenten

- strukturelle Veränderungen
- Diagnose per Bildgebung und/oder Histopathologie

### COEIN-Komponenten

- nicht-strukturelle Veränderungen



## Ursachen von Blutungsstörungen unter einer HRT

Intrauterine Ursachen	Funktionelle Ursachen
<p>Physiologisch</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• perimenopausale Endometriumhyperplasie</li></ul>	<p>Perimenopause</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Überdosierung von Östrogenen</li></ul>
<p>Demaskierte Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• submuköse Myome</li><li>• de-novo Corpuskarzinome</li></ul>	<p>Frühe Postmenopause</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Östrogen-Gestagen-Imbalance</li></ul>
<p>Imbalance der HRT</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Korpuspolypen</li></ul>	<p>Späte Postmenopause</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Überdosierung von Östrogenen</li><li>• Blutung vom atrophem Endometrium</li><li>• Hypertonus / Antihypertensiva (Ausnahme ACE-Hemmer)</li></ul>

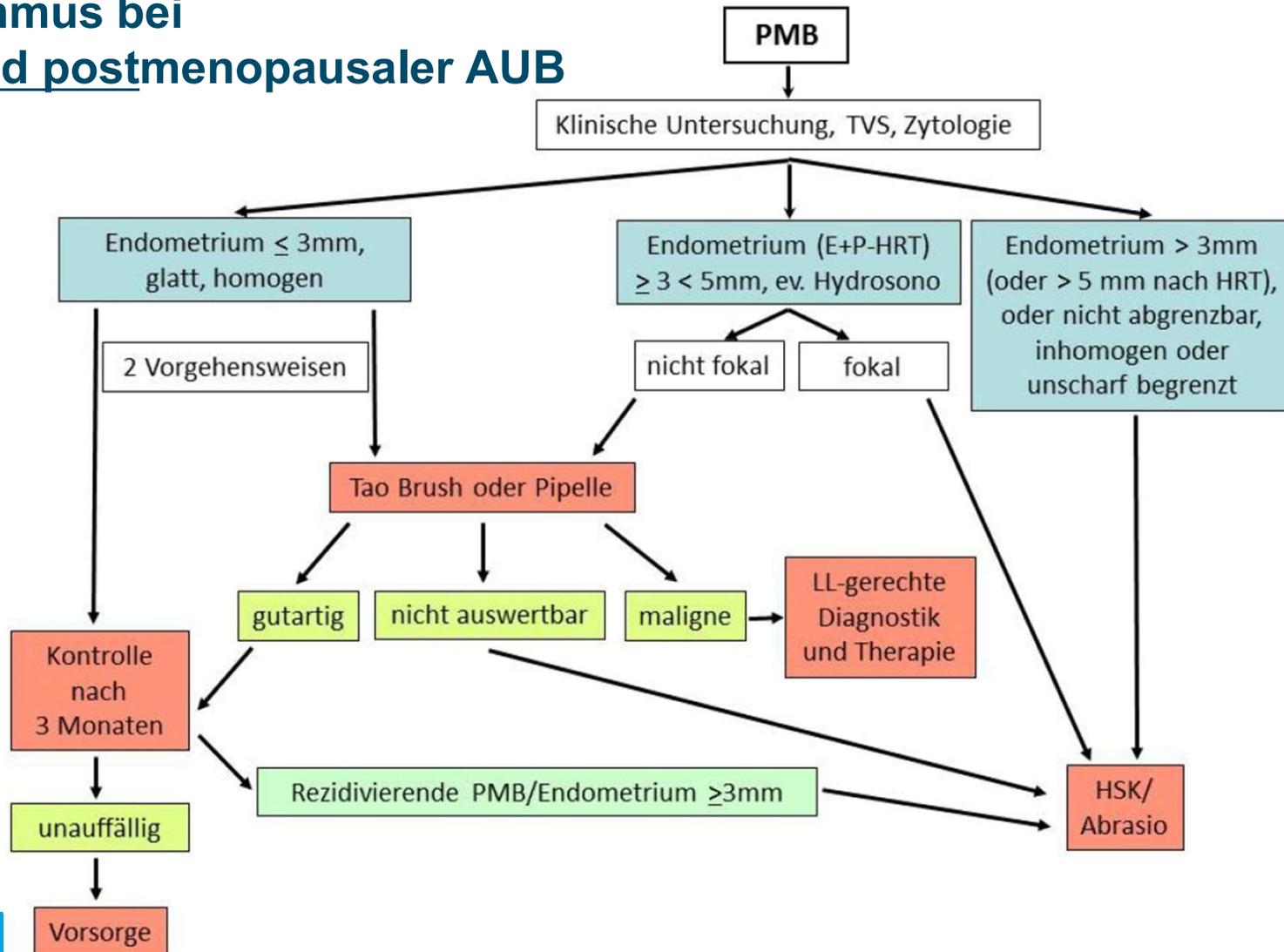
# Ergebnisse

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Algorithmus bei peri- und postmenopausaler AUB



S3 LL Endometriumkarzinom 2018



## Therapie der akuten AUB bei hämodynamisch stabiler Patientin

Wirkstoff	Dosis	Anwendungsdauer	Wirkungseintritt
Orale Östrogene	2-4 x 4 mg E2(valerat) oral / Tag bis Blutung minimal (ca. 24-48 h), dann 1 x 4 mg E2(valerat) oral / Tag	Max. 25 Tage, dann MPA 1x10 mg oral / Tag während 10 Tage	Blutungsstopp nach ca. 10 Stunden
Orales Gestagen	MPA: 2x10–20 mg oral / Tag MGA: 2x20–60 mg oral / Tag NET: 1–2x5 mg oral / Tag	Mind. 5–10 Tage	Blutungsstopp nach ca. 72 Stunden; Cave: bei schmalem (denudiertem) Endometrium geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Östrogenen
Orales Antifibrinolytikum	Tranexamsäure 3–4x1–1,5 g pro Tag		Blutungsstopp nach ca. 2-3 Stunden



## Prävention der chronischen AUB

### Medikamentöse Therapie – First-line

- LNG-IUD (Reduktion des Blutverlustes um **75-95%**)
  - Mirena® 5 Jahre und Levosert® 4 Jahre
- Kombinierte hormonale Kontrazeption (21/7 oder 3-4 x 21/7)  
(Reduktion des Blutverlustes um **40%**; 88% für E2V/DNG)
- Antifibrinolytika: Tranexamsäure 3-4 x 1.0-1.5 g/Tag 1.-5. ZT  
(Reduktion des Blutverlustes um **35-60%**)



## Prävention der chronischen AUB

### Medikamentöse Therapie – Second-line

- NSAR 1.–5. ZT bzw. Blutungsende, zB Ibuprofen 3 x 400 mg/Tag (Reduktion des Blutverlustes um **20-40%**)
- Orale Gestagene zB NETA 10 mg/Tag über 21 Tage/Zyklus (Reduktion des Blutvolumens um **60-80%**)
- Orale Gestagene 15.-26. ZT (Reduktion des Blutverlustes um **2-30%**)
- Gestagen mono Kontrazeptiva (Amenorrhoe mit POP **20%**, DMPA **50%**)
- GnRHa + "add back" HRT

### Operative Therapie



## Prävention einer Blutungsstörung unter HRT

- **Frühe menopausale Transition** mit noch partiell erhaltener endogener Östrogenproduktion, aber Gestagendefizit
  - sequentielle HRT mit Estradiol 1 mg/Tag + ggf. höher dosiertem/am Endometrium potentem Gestagen
- **Späte menopausale Transition / frühe Postmenopause** mit Östrogen- und Gestagendefizit
  - sequentielle HRT mit Estradiol 2 mg/Tag + ggf. höher dosiertem/am Endometrium potentem Gestagen



## Prävention einer Blutungsstörung unter HRT

- Umstellung von **sequentieller auf kontinuierlich-kombinierte HRT** möglich, wenn doppelte Endometriumdicke zum Zyklusbeginn  $< 5$  mm  
> 90% blutungsfreie HRT nach 6 Monaten
- Bei Beginn einer kontinuierlich-kombinierten HRT kann durch die initiale **Verdopplung der täglichen Gestagendosis (über ca. 2-3 Monate)** oder durch **Vorschaltung einer 10tägigen Gestagenmonobehandlung** (z.B. mit 1-2 x 5 mg NETA oder 10 mg Dydrogesteron pro Tag – sog. "hormonale Kurettage") eine schnellere Blutungsfreiheit erreicht werden.

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Peri-/postmenopausale Blutungsstörungen sollten primär per gyn Untersuchung, Zytologie und TVUS abgeklärt werden.
- Ein homogenes, glatt begrenztes Endometrium mit doppelter Endometriumdicke  $\leq 3$  mm im TVUS +/- HRT kann nach 3 Monaten per TVUS verlaufskontrolliert werden.
- Falls nach 3 Monaten die Blutungsstörung persistiert oder die doppelte Endometriumdicke  $> 3$  mm beträgt, sollte eine histologische Diagnostik per HSK+Abrasio erfolgen.
- Eine Umstellung von sequentieller auf kontinuierlich-kombinierte HRT ist möglich, wenn die doppelte Endometriumdicke zum Zyklusbeginn  $< 5$  mm ist.



# Risk of osteoporosis caused by treatment of breast cancer

Prof. Dr. Med. Peyman Hadji

*Frankfurt*

# Hintergrund

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Gesunde **post**menopausale Frauen verlieren 1-2% Knochenmasse pro Jahr.
- **Post**menopausale MaCa-Patientinnen verlieren unter AI Therapie 2.5% Knochenmasse pro Jahr.
- **Prä**menopausale MaCa-Patientinnen verlieren unter GnRH-A + AI 7% Knochenmasse pro Jahr.
- 30% der MaCa-Patientinnen werden während der AI Therapie die Diagnose Osteoporose erhalten.
- Jede **5. Frau** erleidet unter **AI** eine **Fraktur**.

Rizzoli R et al., Osteoporosis Int 2012  
Hadji P et al., J Bone Oncology 2017

# Hintergrund

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



AI study	Number	Duration F/U, months	Fractures (%)		P value
			Aromatase inhibitor	Tamoxifen	
ATAC <sup>6</sup>	6,241 <sup>a</sup>	68	11.0 (anastrozole)	7.7	<.0001
BIG 1-98 <sup>16</sup>	8,010	35.5	5.8 (letrozole)	4.1	.0006
IES <sup>24</sup>	4,742	30.6	3.1 (exemestane)	2.3	.08
ARNO <sup>48</sup>	3,224	28	2.4 (anastrozole)	1.2	NR
MA.17 <sup>9</sup>	5,187	60	5 (letrozole)	5	.25

Tamoxifen hat bei prämenopausalen Frauen einen knochenungünstigen Effekt (Östrogenmangel), aber bei postmenopausalen MaCa-Patientinnen einen knochengünstigen Effekt (kleine, aber signifikante Zunahme der Knochendichte)!

Rizzoli R et al., Osteoporosis Int 2012



Journal of Bone Oncology 7 (2017) 1–12



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Journal of Bone Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jbo](http://www.elsevier.com/locate/jbo)



Review Article

Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG



Peyman Hadji<sup>a,\*,1,2,3</sup>, Matti S. Aapro<sup>b,7</sup>, Jean-Jacques Body<sup>c,1</sup>, Michael Gnant<sup>d,4</sup>, Maria Luisa Brandi<sup>e,1,5</sup>, Jean Yves Reginster<sup>f,5</sup>, M. Carola Zillikens<sup>g,3</sup>, Claus-C. Glüer<sup>h,1,3</sup>, Tobie de Villiers<sup>i,1,6</sup>, Rod Baber<sup>j,6</sup>, G. David Roodman<sup>k,2</sup>, Cyrus Cooper<sup>l,1</sup>, Bente Langdahl<sup>m,3</sup>, Santiago Palacios<sup>n,6</sup>, John Kanis<sup>o,1</sup>, Nasser Al-Daghri<sup>p,5</sup>, Xavier Nogues<sup>q,5</sup>, Erik Fink Eriksen<sup>r,3</sup>, Andreas Kurth<sup>s,4</sup>, Rene Rizzoli<sup>t,1,5</sup>, Robert E. Coleman<sup>u,2,4</sup>

Tumorpatienten (w/m), die eine chronische endokrine Therapie erhalten, die mit einem gesteigerten Knochenmasseverlust verbunden ist (AI postmenopausal, GnRHA und TAM prämenopausal)

Anamnese, DXA, Labor

## ≥ 2 Risikofaktoren:

- Alter > 65 Jahre
- T-Score < -1.5
- Nikotin (jetzt/früher)
- BMI < 20
- Pos. Fam. Anamnese für OS-Fraktur
- Pos. Eigenanamnese für Fragilitätsfraktur > 50 Jahren
- Orale Glukokortikoide > 6 Monate
- Rheumatoide Arthritis

## Baseline Labor

- Calcium, Phosphat, AP, gGT
- 25OHD3
- CRP
- TSH
- Kreatinin-Clearance
- Blutbild
- Eiweisselektrophorese (Serum u/o Urin)

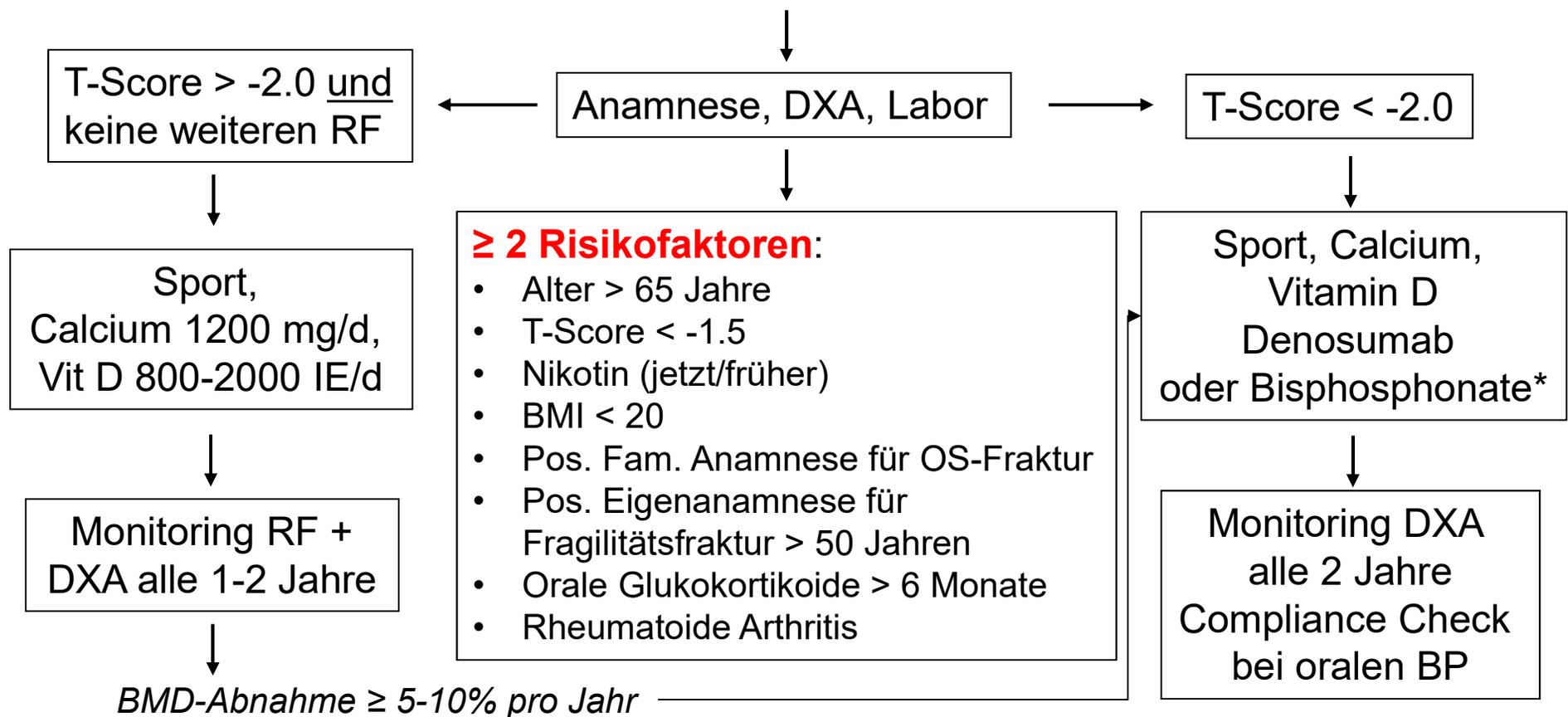
# Ergebnisse

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Tumorpatienten (w/m), die eine chronische endokrine Therapie erhalten, die mit einem gesteigerten Knochenmasseverlust verbunden ist (AI postmenopausal, GnRHA und TAM prämenopausal)





## Spezifische Frakturprävention bei Mammakarzinom + AI

- Denosumab 60 mg s.c. 2/Jahr
  - Zoledronat 4 mg i.v. 2/Jahr
- } Wirksamkeit & Sicherheit über 5-10 Jahre geprüft

- Risedronat 35 mg oral 1/Woche
- (Alendronat 70 mg oral 1/Woche)
- (Ibandronat 150 mg oral 1/Monat)

*cave Denosumab:*

*vor Start zur Dentalhygiene, Antibiotika bei Zahn-OP*

*nach Stopp > Bisphosphonate i.v. weiter wegen Rebound-Effekt*



## Off label adjuvant Bisphosphonate zur Rezidivprävention bei moderatem oder hohem MaCa-Rezidivrisiko

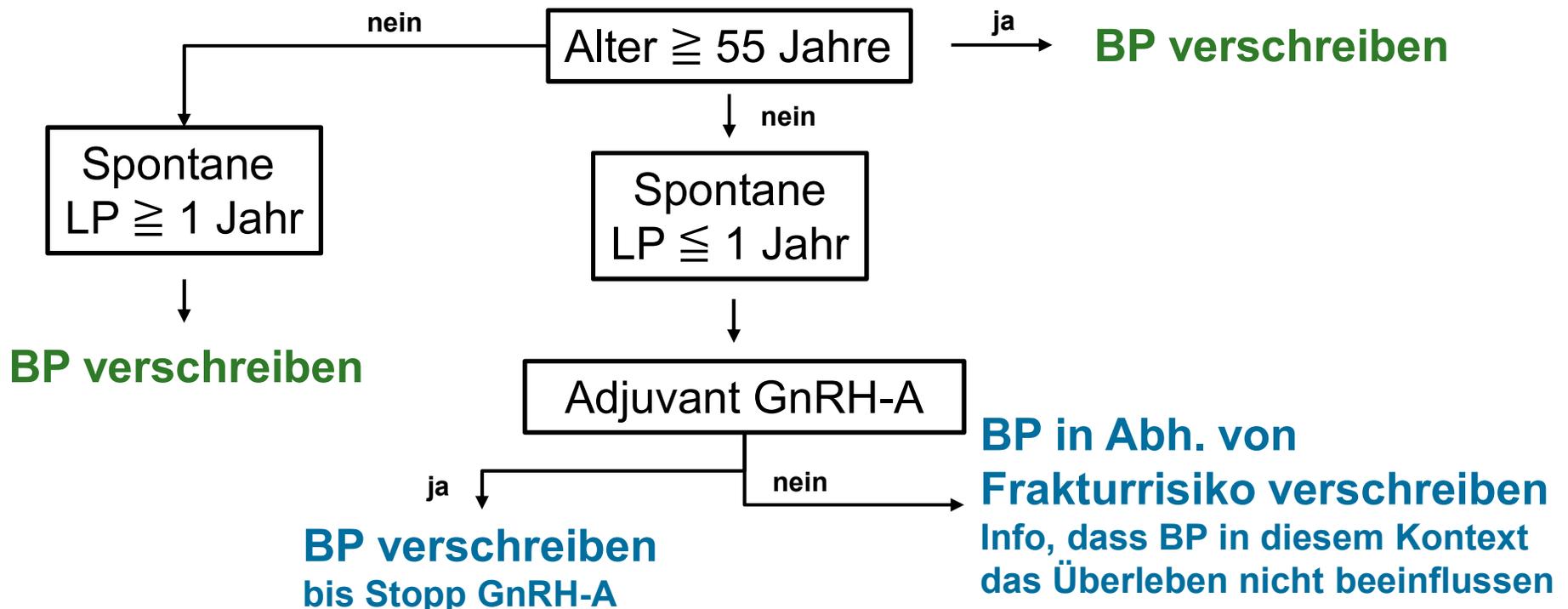
(zB N+,  $\geq$  T2, G2/3, ER-, HER2+)

- Zoledronat 4 mg i.v. 2/Jahr oder Clodronat 1600 mg oral 1/Tag
- Start parallel zur sonstigen adjuvanten Therapie

***Cave: Menopausenstatus muss berücksichtigt werden!***

Hadji P et al., Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncology 2017  
Hadji P et al., Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Ann Oncol 2016

**Menopausenstatus klären vor off label adjuvanter Gabe von Bisphosphonaten zur Rezidivprävention bei moderatem oder hohem MaCa-Rezidivrisiko (zB N+,  $\geq$  T2, G2/3, ER-, HER2+)**



# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2018

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom + AI haben ein signifikant erhöhtes Frakturrisiko.
- Diagnostik (Anamnese, Labor, DXA) vor AI Start
- Prävention / Therapie in Abh. vom Ergebnis der Diagnostik
- Spezifische Knochentherapie mit Denosumab s.c. / Zolendronat i.v.
- DXA Monitoring alle (1-) 2 Jahre
- Bei postmenopausalen Frauen oder prämenopausalen Frauen + GnRH-A ggf. off label Zolendronat i.v. bei erhöhtem MaCa-Rezidivrisiko (unabhängig vom Knochenstatus)