Update Menopause

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Dr. Petra Stute

UNIVERSITÄT BERN

Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

1. **NAMS** Position Paper 2020: Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM)
2. **S3-Leitlinie** 2020: HRT und Mammakarzinomrisiko – Beratung in der Praxis
3. **EMAS** Position Paper 2020: HRT nach gynäkologischen Malignomen
4. **Global Consensus** Position Paper 2019 / 2020: Testosterontherapie bei der Frau
5. **Systematisches Review** 2020: Progesteron gegen Hautalterung

Thema

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 27, No. 9, pp. 976-992
DOI: 10.1097/GME.0000000000001609
© 2020 by The North American Menopause Society

NAMS Position Statement

The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society

Der Begriff ‘GSM‘ beschreibt die Östrogenmangel-bedingten Veränderungen im vulvo-vaginalen und blasen-urethralen Bereich postmenopausaler Frauen.

Hintergrund

- **genitale** Symptome: Trockenheit, Brennen, Irritation
- **sexuelle** Symptome: keine Lubrifikation, Dyspareunie, sex. Dysfunktion
- **urologische** Symptome: Drang, Dysurie, rezidivierende HWI

- Bis zu **85%** der Frauen 40+ haben **Scheidentrockenheit** und **Juckreiz,** und bis zu **60%** haben **Dyspareunie**.
- **52%** der Frauen mit symptomatischem GSM haben eine **reduzierte Lebensqualität**.
- Frauen mit symptomatischem GSM haben ein signifikant erhöhtes Risiko für eine **Depression** und **Angststörung**.

Krychman, M., et al., The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. J Sex Med, 2017. 14(3): p. 425-433.

Huang, A.J., et al., Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. Menopause, 2015. 22(2): p. 144-54.

Nappi, R.E. and M. Kokot-Kierepa, Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. Maturitas, 2010. 67(3): p. 233-8.

Moyneur, E., et al., Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia. Menopause, 2019.

Ergebnisse

First-line Therapie [Level A]

- nicht-hormonelle intravaginale Präparate (Gleitmittel, Feuchthaltemittel (Moisturizers), Cremes)

Second-line Therapie [Level A]

- niedrig-dosierte vaginale Östrogene (ET)
- vaginales Dehydroepiandrosteron (DHEA)
- orales Ospemifen (SERM; nicht in der Schweiz erhältlich)
- systemische HRT, falls weitere menopausale Symptome vorhanden sind

Nicht-hormonelle vaginale Produkte

(Bsp. für die Schweiz)

Produkt	Applikationsmodus	Inhaltsstoffe
GynoFit	Einmal-applikatoren	Aqua, Glycerin, Propylene Glycol, Hydroxyethylcellulose, Citric Acid, Levulinic Acid, P-Anisic Acid, Sodium Hydroxide
HYDRO SANTA BIOMED Vaginalgel	Einmal-applikatoren	Milchsäure, Hyaluronsäure
Multi-gyn Liquigel	Applikatorspitze zum Aufschrauben	Galactoarabinan-Polyglucuronsäure-Kreuzpolymer, Glycerin, Betaine, Xanthan gummi
Vagisan FeuchtCreme	Mehrfachapplikator	aqua, benzyl alcohol, cetearyl alcohol, cetyl palmitate, Milchsäure, octyldodecanol, polysorbate 60, sodium lactate, sorbitan stearate
Gynaedron	Mehrfachapplikator	u.a. Milchsäure, Dexpanthenol

Vaginale Östrogene
(in der Schweiz)

Präparat	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Oestro-Gynaedron®	0.5 mg E3/Tag für 1 Woche	0.5 mg E3 2-3-mal/Woche
Ovestin® Suppositorium	0.5 mg E3/Tag für 2-3 Wochen	0.5 mg E3 2-mal/Woche
Kadefemin® Estriol Ovula 0.03 mg	0.03 mg E3/Tag für 3 Wochen	0.03 mg E3 2-mal/Woche
Gynoflor®	0.03 mg E3/Tag für 12 Tage	0.03 mg E3/Tag 2-3-mal/Woche
Blissel®	0.05 mg E3/Tag für 3 Wochen	0.05 mg E3/Tag 2-mal/Woche
Vagifem®	0.01 mg E2/Tag für 2 Wochen	0.01 mg E2/Tag 2-mal/Woche
Estring®	keine	0.0075 mg E2/Tag

Vaginales DHEA supp.

Zulassung Swissmedic ✔☐

Im Handel erhältlich ✔☐

Kostenübernahme durch Zusatzversicherung (ca. 40 CHF/Mo) ✔☐

Verhandlungen zur Kostenübernahme durch Grundversicherung laufen

Intrarosa®

Labatec Pharma SA

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Prasteron.

Hilfsstoffe

Hartfett (adeps solidus).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Weisses bis gebrochen weisses, kegelstumpfförmiges Vaginalzäpfchen mit einer Länge von ca. 28 mm und einem Durchmesser von ca. 9 mm am breitesten Ende.

Jedes Vaginalzäpfchen enthält 6,5 mg Prasteron.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Lokale Behandlung vulvovaginaler Atrophie bei postmenopausalen Frauen.

Dosierung/Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 6,5 mg Intrarosa (ein Vaginalzäpfchen) einmal täglich, angewendet vor dem Zubettgehen.

Ergebnisse

- **Therapiedauer** bei vaginaler ET: **so lang wie nötig** [Level C], auch wenn Sicherheitsdaten für das Endometrium aus randomisiert kontrollierten Studien nur für 1 Jahr vorliegen. Kein erhöhtes Risiko für endometriale Pathologien in Beobachtungsstudien [Level B].
- Ein **Gestagen zur Endometriumsprotektion** ist bei der Gabe einer niedrig-dosierten vaginalen ET im Allgemeinen **nicht nötig** [Level B].
- Eine **routinemässig** durchgeführte **Endometriumskontrolle** ist bei **asymptomatischen** (= blutungsfreien) Frauen, die eine niedrig-dosierte vaginale ET anwenden, im Allgemeinen **nicht nötig**.

Ergebnisse

- Bei Frauen mit **erhöhtem Endometriumskarzinomrisiko** kann eine transvaginale Sonographie zur Endometriumsbeurteilung oder eine intermittierende Gestagentherapie erwogen werden [Level C].
- Wenn unter einer vaginalen ET ein **Spotting** oder eine **vaginale Blutung** auftritt, muss diese standardgemäss weiter abgeklärt werden [Level A].
- Für die **vaginale Lasertherapie** sind noch weitere Studien nötig, bevor sie allgemein empfohlen werden kann [Level C].
- Frauen **nach Brust- oder Endometriumskarzinom** sollten unter Einbezug des Onkologen individuell über die Vor- und Nachteile der GSM Therapieoptionen aufgeklärt werden [Level C].

Fazit für die Praxis

- > 75% der postmenopausalen Frauen haben ein GSM.
- **Diagnostik**: klinisch
- **Therapie**:
  - 1st-line: nicht-hormonelle vaginale Präparate
  - 2nd-line: vaginale Östrogene, vaginals DHEA, (SERM Ospemifen)
- **Sonstige Therapie** (keine Kostenübernahme durch Krankenkassen)
  - Vaginale Lasertherapie
- **Vielversprechende Therapie in der Zukunft**
  - Vaginales Testosteron 300 mcg 3x/Woche (Magistralrezeptur)

HRT und Mammakarzinomrisiko

Beratung in der Praxis

S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2020

Hintergrund

Altersabhängiges «Basis»-Brustkrebsrisiko

	5-Jahres- Risiko				10-Jahres-Risiko		20-Jahres Risiko
Alter [Jahre]	50-54	55-59	60-64	65-69	50-59	55-64	50-69
Alle Frauen	1.40 %	1.40 %	1.71 %	2.09 %			

14 von 1000 50-54-jährigen Frauen werden innerhalb der nächsten 5 Jahre die Diagnose Brustkrebs erhalten.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 2019;394(10204):1159-1168.

Ergebnisse

Absolutes Brustkrebsrisiko unter HRT

HRT Typ	Studientyp	Current use
Östrogen mono	Randomisiert-kontrollierte Studien	4 weniger (- 11 bis + 8)
	Beobachtungsstudien	6 mehr (+ 1 bis + 12)
Östrogen + Gestagen	Randomisiert-kontrollierte Studien	5 mehr (- 4 bis + 36)
	Beobachtungsstudien	17 mehr (+ 14 bis + 20)

Unterschiede der Brustkrebsinzidenz pro **1000**

postmenopausale **Frauen** in **7.5 Jahren** (95% KI)

S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2020

Ergebnisse

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Frauen, die eine HRT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine HRT (EPT/ET) zu einer geringen oder keiner Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann. Die mögliche Risikoerhöhung ist abhängig von der Zusammensetzung der HRT, der Behandlungsdauer und reduziert sich nach Absetzen der HRT.
Level of Evidence **1a**	Leitlinien: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline *https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261*
	Konsensstärke: Konsens

„Aus Kohortenstudien liegen Anhaltspunkte vor, dass eine kont.-kombinierte HRT zur einer höheren Risikosteigerung führt als eine sequentielle HRT“.

„Es liegen Hinweise vor, dass eine Östrogen-Gestagen-Therapie mit <u>Progesteron</u> zu einer geringen Risikosteigerung führt.“

S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2020

Ergebnisse

Art der HRT	Zusätzliche Brustkrebsfälle im Laufe von 20 Jahren/1000 Frauen nach 5 Jahren HRT ab dem 50. Lebensjahr	Zusätzliche Brustkrebsfälle im Laufe von 20 Jahren /1000 Frauen nach 10 Jahren HRT ab dem 50. Lebensjahr
Sequenzielle Östrogen-Gestagen-Therapie	+14	+29
Kontinuierlich-kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie	+20	+40
Östrogen mono	+5	+11
Art der HRT	Relatives Brustkrebsbrisiko während einer HRT	Relatives, Brustkrebsbrisiko bis 9 Jahre nach Abschluß einer HRT
Östrogen mono mit 1-4 Jahren Therapiedauer	RR 1.17, 95% KI 1.10-1.26	RR 1.07, 95% KI 0.96-1.20
Östrogen-Gestagen-Therapie (kontinuierlich kombiniert oder sequenziell kombiniert) mit 1-4 Jahren Therapiedauer	RR 1.60, 95% KI 1.52-1.69	RR 1.06, 95% KI 0.98-1.15

Diese Risikoangaben stehen im Einklang mit den bisher bekannten Daten und sind für eine Aufklärung vor einer geplanten HRT geeignet. Eine Änderung der in der S3-Leitlinie publizierten Stellungnahmen und Empfehlungen ist aufgrund der Ergebnisse der LANCET Meta-Analyse 2019 nicht erforderlich.

Addendum zur S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2020

Fazit für die Praxis

- Das Brustkrebsrisiko unter einer HRT ist weiterhin der Hauptgrund dafür, dass sich Frauen und Ärzte/-innen gegen eine HRT entscheiden.
- Gemäss randomisiert-kontrollierter Studien erkranken pro **1000** postmenopausaler Frauen unter eine **7.5-jährigen HRT**
  - **- 4** Frauen weniger an Brustkrebs (Östrogen mono)

    (= 10 anstelle von 14 von 1000 50-54-jährigen Frauen)
  - **+ 5** Frauen zusätzlich an Brustkrebs (Östrogen+Gestagen)

    (= 19 anstelle von 14 von 1000 50-54-jährigen Frauen)

Maturitas 134 (2020) 56–61

ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas

European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis

Margaret Rees[a,*], Roberto Angioli[b], Robert L. Coleman[c], Rosalind Glasspool[d], Francesco Plotti[b], Tommaso Simoncini[e], Corrado Terranova[b]

Hintergrund

- **Vulva-, Vagina- und Plattenepithelzervixkarzinom**

  Eine systemische HRT bzw. vaginale Östrogentherapie sind nicht kontraindiziert.

- Für alle **anderen gynäkologischen Malignome**

  (Endometriumkarzinom, Adenokarzinom der Cervix, Ovarialkarzinom) gilt, dass zur Behandlung des klimakterischen Syndroms erst Alternativen (Phytotherapie, Akupunktur, Antidepressiva, Antikonvulsiva etc.) empfohlen / diskutiert / versucht werden sollten.

  Eine vaginale Östrogentherapie bei symptomatischer vaginalen Atrophie (GSM) ist dagegen möglich.

Ergebnisse

HRT nach Endometriumkarzinom

Eine systemische HRT bzw. vaginale Östrogentherapie können bei low-risk, early stage Endometriumkarzinom erwogen werden.

Dies gilt (trotz schwacher Datenlage) auch für die atypische endometriale Hyperplasie nach Hysterektomie.

EMAS & IGCS Position Paper 2020

Evidenzbasiertes Statement 6.S14	
Evidenzgrad **2b**	Konsensusstärke **+++**
Das Risiko einer HRT nach behandeltem Endometriumkarzinom ist nicht ausreichend untersucht.	
Literatur: Shim et al. 2014	

Evidenzbasierte Empfehlung 6.E21		
Evidenzgrad **2b**	Empfehlungsgrad **EK**	Konsensusstärke **++**
Bei Patientinnen mit behandeltem Endometriumkarzinom kann eine HRT bei klimakterischen Beschwerden mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Versagen nicht hormonaler Alternativen erwogen werden.		
Literatur: Shim et al. 2014		

S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2020

Ergebnisse

HRT nach Uterussarkom

- Stromale oder mesenchymale Sarkome des Uterus sind selten (ca. 5% der Uterusmalignome)
- Histologische Typen: v.a. low-grade / high-grade endometriale Sarkome, undifferenzierte uterine Sarkome, uterine Leiomyosarkome
- Empfehlung:

  Aufgrund einer potentiellen Hormonabhängigkeit sollten Uterussarkome vor HRT Start erst im Hinblick auf Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression getestet werden.

  Allerdings gibt es keine klinischen Studien zur Sicherheit einer HRT nach hormonrezeptornegativen Uterussarkomen.

EMAS & IGCS Position Paper 2020

Ergebnisse

HRT nach Ovarial- / Tuben- und Peritonealkarzinom

- Es werden drei Haupttypen des Ovarialkarzinoms unterschieden (90% epitheliale Tumoren, 3% Keimzelltumoren, 2% Keimstrang-Stroma-Tumoren).
- Die **epithelialen** Ovarialkarzinome werden in die histologischen Subtypen high-grade bzw. low-grade serös, endometroid, klarzellig und muzinös unterteilt.
- Das Tuben- und primäre Peritonealkarzinom werden bzgl. der HRT Empfehlung den epithelialen Ovarialkarzinomen zugeordnet.

EMAS & IGCS Position Paper 2020

HRT nach Ovarial- / Tuben- und Peritonealkarzinom

Evidenzbasiertes Statement 6.S15	
Evidenzgrad **2b**	Konsensusstärke **++**
Zur Sicherheit einer HRT nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden.	
Literatur: Guidozzi et al. 1999, Eeles et al. 1991, Ursic-Vrscai et al. 2001, Mascarenhas et al. 2006, Eeles et al. 2015	

Evidenzbasierte Empfehlung 6.E24		
Evidenzgrad **2b**	Empfehlungsgrad **0**	Konsensusstärke **+++**
Eine HRT kann bei Frauen nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden.		
Literatur: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL, *http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html*		

Ergebnisse

HRT nach Ovarial- / Tuben- und Peritonealkarzinom

Soweit bekannt, hat eine systemische **HRT** bzw. vaginale Östrogentherapie bei ***nicht-serösen* epithelialen** Ovarialkarzinomen und **Keimzelltumoren** keinen negativen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und die Gesamtmortalität.

Eine systemische **HRT** bzw. vaginale Östrogentherapie sollten bei ***serösen* epithelialen** Ovarialkarzinomen und **Granulosazelltumoren** (Keimstrang-Stroma-Tumor) aufgrund der Hormonabhängigkeit nur mit Vorsicht in Betracht gezogen werden.

Die grösste Unklarheit besteht bzgl. des endometroiden Ovarialkarzinoms. So wird es z.B. von Deli et at. 2019 als «relative Kontraindikation mit Fragezeichen eingestuft», während die Argumentation der EMAS und IGCS dahingehend geht, dass eine HRT bei erkrankten Frauen mit niedrigem Rezidivrisiko erwogen werden kann, da bisher die Gabe von Aromatasehemmern keinen Benefit in der Therapie des endometroiden Ovarialkarzinoms gezeigt habe.

EMAS & IGCS Position Paper 2020

Fazit für die Praxis

- Eine **HRT** ist nach Plattenepithelkarzinomen im Genitaltrakt „kein Problem“.
- Zur Behandlung des klimakterischen Syndroms nach anderen gynäkologischen Malignomen sollten zunächst Alternativtherapien bzw. nicht-hormonelle Pharmakotherapien eingesetzt werden.
- Wenn diese nicht zur gewünschten Symptomlinderung führen, ist eine **systemische HRT** nach behandeltem Endometriumkarzinom, nicht-serösen epithelialen Ovarialkarzinomen und Keimzelltumoren (nach entsprechender Aufklärung) möglich.
- Gegen eine **vaginale Östrogentherapie** bei symptomatischer vaginalen Atrophie (GSM) spricht aus wissenschaftlicher Sicht nichts; der Form halber (juristisch) sollten nicht-hormonelle Therapien zuerst eingesetzt werden.

Thema

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Climacteric

ISSN: 1369-7137 (Print) 1473-0804 (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/icmt20

Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women

Susan R. Davis, Rodney Baber, Nicholas Panay, Johannes Bitzer, Sonia Cerdas Perez, Rakibul M. Islam, Andrew M. Kaunitz, Sheryl A. Kingsberg, Irene Lambrinoudaki, James Liu, Sharon J. Parish, JoAnn Pinkerton, Janice Rymer, James A. Simon, Linda Vignozzi & Margaret E. Wierman

Hintergrund

- „Eine transdermale Testosterontherapie kann bei Libidostörungen [...] angewendet werden.“

  S3-Leitlinie “Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ 2020
- Früher Patch Intrinsa® (Testosteron 300 mcg/Tag) für Frauen mit Libidomangel nach bds. Ovarektomie (EMA Zulassung 2006-2012)
- Aktuell ist eine Testosterontherapie für die postmenopausale Frau nur in Australien zugelassen (1% Testosteroncreme).
- Empfehlung S3-Leitlinie “Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ 2020: Magistralrezept für „Mikronisiertes Testosteron auf Liposomengrundlage, 3 mg/Hub, Dosierspender“

Ergebnisse

- Es gibt für die Diagnose „sexuelle Dysfunktion der Frau“ keine Cut-off-Werte für Androgene i.S. (Grade C)
- Keine Indikation einer Testosterontherapie für Wohlbefinden, Affekt, Kognition, Muskelkraft, Körperzusammensetzung.
- Eine **Testosterontherapie** in einer Dosierung, mit der physiologische **Testosteronwerte iS der Prämenopause** erreicht werden, hat bei postmenopausalen Frauen mit Libidomangel (*egal, ob operative oder natürliche Menopause; egal, ob parallel eine Östrogen-Gestagen-HRT eingesetzt wird*) einen **signifikant positiven** Effekt auf sämtliche Aspekte der **sexuellen Funktion** (Libido, Erregung, Orgamus, sozialer Dystress) (Level 1, Grade A).
- *Cave: im Global Consensus werden für Männer zugelassene Präparate empfohlen, in der S3-Leitlinie jedoch Magistralrezeptur!*

Ergebnisse

Eine transdermale **Testosterontherapie** in einer Dosierung, mit der physiologische **Testosteronwerte iS der Prämenopause** erreicht werden,

- ist bei manchen Frauen mit **leichter Akne** und **Behaarungszunahme** verbunden, jedoch nicht mit Alopezie, Klitoromegalie, Stimmveränderung (Level 1, Grade A).
- hat keinen Einfluss auf das Lipidprofil, Blutdruck, BZ / HbA1c, mammografische Dichte, Endometriumdicke (Level 1, Grade A).
- hat bisher keinen Einfluss auf das Risiko für Herzkreislauferkrankungen und Brustkrebs gezeigt (cave: Sicherheitsdaten nur für max. 2 Jahre, in Studien nur gesunde postmenopausale Frauen).

Davis SR et al., Climacteric 2019 Martinez-Garcia A & Davis SR, Climacteric 2020

Ergebnisse

Diagnostik bei sexueller Funktionsstörung der Frau

Sexualanamnese
- Aktuelle Beschwerden
- Sex. Verhalten
- Sex. Beziehung
- Kurze sex.- und Beziehungsbiographie

Allgemeinmedizinische Anamnese
- Systemanamnese
  - *Herz/Kreislauf, DM, Psyche, Haut, Medikamente*

Gynäkologische Anamnese
- Zyklus, OP
- Kontrazeption, HRT

Körperliche Untersuchung
- Gewicht, Blutdruck,
- Behaarung

Gynäkologische Untersuchung
- Vulva und Vagina Veränderungen
- Inneres Genitale

Hormonanalysen
- FSH
- Östradiol
- Prolaktin
- TSH, fT3 / fT4 (AK)
- Androgene

(Gesamttestosteron SHBG, ggf. DHEAS)

Sonstiges
- **Ferritin, CRP, kl BB**
- ASAT, ALAT, Krea
- **Nüchtern-BZ**
- E'lyte

Bildgebung
- transvaginaler US

Modifiziert nach
J. Bitzer, UniMed 2008
Davis SR et al., Climacteric 2019
Martinez-Garcia A & Davis SR, Climacteric 2020

Ergebnisse

Postmenopausale Frau mit Libidomangel
(nach Abschluss der Diagnostik)

Sexualtherapie / Paartherapie

ggf. orale HRT auf transdermale Östrogentherapie umstellen

Magistralrezept
„Mikronisiertes Testosteron auf Liposomengrundlage,
3 mg/Hub, Dosierspender“,
1 Hub/Tag morgens auf die Oberschenkelinnenseite auftragen

BE (nach 6 Wochen): gesamt Testosteron und SHBG i.S.
(physiologischer Bereich der Prämenopause?)

Klinische Beurteilung nach 3 und 6 Monaten

Keine Besserung
Stopp Testosterontherapie

Besserung
Fortsetzen der Testosterontherapie und
BE gesamt Testosteron und SHBG i.S. alle 6 Monate

Fazit für die Praxis

- Die S3-Leitlinie 2020 zur Peri-/Postmenopause „bietet“ eine transdermale Testosterontherapie bei Libidomangel an.
- Gem. Global Consensus 2019 keine Empfehlung für eine transdermale Testosterontherapie bei prämenopausalen Frauen mit Libidostörung.
- Sonstige Therapiemöglichkeiten (unabh. von Consensus/Leitlinie)
  - Phytotherapie mit Macabido®
  - HRT / Tibolon
  - DHEA oral (25-) 50 mg/Tag
  - Vaginales DHEA 6.5 mg/Tag
  - Vaginale Testosteroncreme 300 mcg/Applikation, 3x/Woche

Progesteron gegen Hautalterung !?

Gasser S, ..., Stute P. Impact of progesterone on skin and hair in menopause - a systematic review. Climacteric 2020 in press

Hintergrund

- Der Kollagenverlust in den **ersten 5 postmenopausalen** Jahren kann mit systemischen Östrogenen oftmals **verhindert** oder umgekehrt werden.

Farage MA et al., Degenerative changes in aging skin. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, eds. Textbook of Aging Skin. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2017:15-30. Thornton MJ. Dermato-Endocrinol 2013 Farage MA et al. Cutaneous Ocular Tox 2007 Archer DF. Gynecol Endocrinol 2012;28:2-6

- Allerdings können systemische Östrogene die Faltenbildung **nicht** verbessern, wenn **mehr als 5 Jahre** seit der Menopause vergangen sind.

Hall G et al., J Am Acad Derm. 2005 Gurney EP et al. J Steroid Biochem Mole Biol 2014

Methodik

- Systematische Literatursuche gemäss PRISMA Guidelines
- Zeitraum 1980 – 2019
- Sprache: Englisch, Deutsch, Französisch
- **Haar**: keine Studie zum Einfluss von Progesteron auf Haarwachstum, Haarausfall oder qualitative Haarparameter.
- **Haut**: n=6 Originalstudien und 1 systematisches Review, davon n=3 Studien mit Fokus Progesteron und Hautalterung

Study ID Journal Year	Design	Study cohort	Study cohort characteristics	Intervention	Duration of follow up	Primary endpoint	Tool to assess primary endpoint	Secondary endpoints	Tool to assess secondary endpoints	Side effects
Holzer Br J Dermatol. 2005	DB, RCT	n=40	peri- and postmenopausal women	topically applied 2% P cream (n=20)/ placebo cream (n=20) at 1 g/evening upon face and neck	16 weeks	significant increase of skin elasticity in women treated with topical 2% P cream ($p \leq 0.05$)	Cutometer® SEM575	no significant change in epidermal hydration and skin surface lipids. Clinical monitoring showed a non-significantly greater reduction of wrinkle counts ($p>0.05$) and wrinkle depth. Subjects' self-assessment showed a general improvement with topical 2% P cream compared to placebo.	Corneometer® CM 820, Sebumeter® SM 810, Clinical monitoring, Self-assessment	inflammatory lesions (n=16), comedo formation (n=5), and non-objectifiable increase of facial hair and facial pigmentation
Sator, Maturitas 2001	RCT	n=24	mainly postmenopausal women	MHT (standard-dose estradiol patch at 50 mcg/day alone or sequentially combined with vaginal MP at 0.4 mg/day for 10 days, or a standard-dose estradiol pill at 2 mg/day sequentially combined with vaginal MP at 0.4 mg/day for 10 days or nothing .	4 months	epidermal moisture, skin elasticity and skin thickness were statistically significantly increased in all MHT groups. Skin surface lipids were significantly increased in women having been treated with combined MHT but significantly decreased in women having been treated with estrogens alone.	Sebumeter® SM 810, Corneometer® CM 820, Dermaflex A®, Osteoson® D III	Most parameters of clinical self-assessment significantly improved with MHT and remained unchanged in controls. During the study mean sex steroid serum levels increased indicating systemic absorption.	non-validated 5-point Likert scale (skin dryness, skin tension, desquamation, slackness of skin, turgor, firmness, elasticity, moisture, skin lipids)	Temporary breast tenderness (n=5) and skin irritation at the patch application site (n=2)
Owen Fertil Steril 2016	DB, RCT	n= 116	early postmenopausal women	combined standard-dose MHT (oral conjugated equine estrogens at 0.45 mg/day or estradiol patch at 50 mcg/day combined with oral MP at 200 mg/day on days 1-12 of each month.	4 years	Total wrinkle score was not significantly different at baseline or over the four years of follow-up. Total skin rigidity decreased in all groups over time and did not vary significantly based on treatment group.	visual scoring system 6-point Likert scale grading, Acor Orthopaedic®			Most common side effects of (M)P monotherapy included drowsiness, mild headache and vaginal discharge, spotting or bleeding of short duration

Fazit für die Praxis

- Eine systemische HRT hat einen primär präventiven Effekt auf die Hautalterung.

  Cave: HRT Nebenwirkungen / Risiken; keine HRT Indikation.

- 1-mal täglich topisch appliziertes mikronisiertes Progesteron 2% hat in einer kleinen Studie einen positiven Effekt auf die Hautalterung gezeigt.

  Evtl. Vorteil: keine systemische Resorption / Risiken; mehr und grössere Studien mit längerem Follow-up nötig.