Update Menopause

Weltkongresse 2022

Gyn Endo Repro

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

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 2022 Hormone Therapy Position Statement
2) Neue Therapieansätze zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden (VMS)
3) Haarausfall in den Wechseljahren
4) Chemoprävention des Mammakarzinoms

Thema

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 29, No. 7, pp. 767-794
DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
© 2022 by The North American Menopause Society

NAMS Position Statement

The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

Hintergrund

- Eine quantitative Longitudinalstudie auf Basis eines anonymisierten, alters- und geschlechtsbereinigten GKV-Routinedatensatzes in Deutschland mit ca. 4 Millionen Versicherten, davon 613'104 Frauen im Alter von 35-70 Jahren, ergab, dass **nur** bei **14%** die **Erstdiagnose Klimakterisches Syndrom** (ICD N95.-) dokumentiert wurde. Von diesen erhielten **21%** eine **HRT-Verschreibung**.

  Stute P et al., Archives of Gynecology and Obstetrics 2022

- Eine Umfrage bei Ärzten (n= 233) und Patientinnen (n=854) in 5 Europäischen Ländern und den USA ergab, dass **57.3%** der **Frauen** mit vasomotorischen Beschwerden (VMS) trotz fehlender Kontraindikation eine **HRT ablehnten**. Stute P et al. Maturitas 2022

GKV = Gesetzliche Krankenversicherungen

Ergebnisse

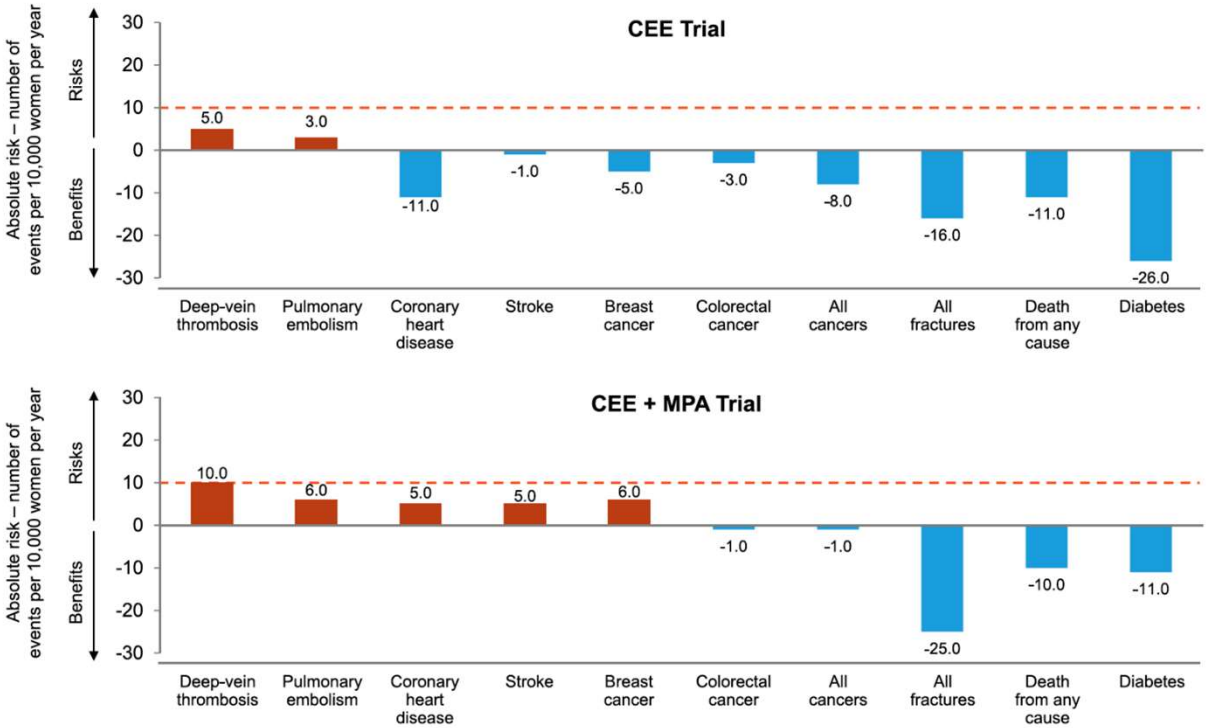
„**Hormone therapy** remains the **gold standard** for relief of **VMS**."

Östrogendosis

„Das therapeutische Ziel sollte darin bestehen, die **am besten geeignete**, oft niedrigste, **wirksame Dosis** der systemischen Östrogentherapie zu verwenden, die mit den **Behandlungszielen vereinbar** ist."

Ergebnisse

Nutzen und Risiken von CEE allein bzw. CEE+MPA, die im Rahmen der WHI bei **50-59-jährigen Frauen** untersucht wurden.



Manson JE et al., JAMA 2013

Risiken und Nutzen werden als Unterschied in der Anzahl der Ereignisse ausgedrückt (Anzahl in der HRT-Gruppe minus Anzahl in der Placebo-Gruppe) pro 10.000 Frauen pro Jahr, wobei <10 pro 10.000 pro Jahr ein seltenes Ereignis darstellt (gestrichelte rote Linie).

Ergebnisse

- Das **Brustkrebsrisiko** im Zusammenhang mit einer **Östrogen-Gestagen-Therapie** ist gering, wobei Schätzungen auf ein **seltenes Ereignis** hindeuten (≤ 1 zusätzlicher Fall pro 1.000 Frauen pro Jahr HRT oder 3 zusätzliche Fälle pro 1.000 Frauen bei 5 Jahre CEE+MPA). (Level I)
- Frauen sollten über das **Brustkrebsrisiko** unter **Östrogen-Gestagen-Therapie** aufgeklärt werden, wobei die Daten zu relativieren sind und das Risiko **ähnlich** dem von modifizierbaren Risikofaktoren wie **2 alkoholischen Drinks pro Tag**, **Adipositas** und **geringe körperliche Aktivität** ist. (Level III)

Ergebnisse

- Die überwiegende Zahl der Daten zeigt **keinen additiven Effekt** des **zugrundeliegenden Brustkrebsrisikos** (Alter, familiäre Brustkrebsbelastung, genetisches Brustkrebsrisiko, gutartige Brusterkrankungen, persönliche Brustkrebsrisikofaktoren) und der Anwendung von einer **HRT** auf die Brustkrebsinzidenz. (Level II)
- [...], dass eine **HRT** das **Brustkrebsrisiko** bei Frauen, die aufgrund einer familiären Brustkrebsbelastung oder nach einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie (BSO) aufgrund von **BRCA 1/2 Mutationen** ein erhöhtes Risiko haben, **nicht weiter erhöht**. (Level II)

Ergebnisse

- Es gibt Hinweise, dass die **antidepressive Wirkungen von Östrogenen** ähnlich stark ist **wie** die von **Antidepressiva**, wenn sie depressiven Frauen in der Perimenopause mit mit oder ohne VMS verabreicht werden. (Level II)
- Eine **Östrogen**therapie ist **unwirksam** bei der Behandlung von depressiven Störungen bei **post**menopausalen Frauen. (Level II)
- **Transdermales Estradiol** mit sequentiellem mikronisierten **Progesteron** kann **depressive** Symptomen bei euthymischen Frauen in der Perimenopause **vorbeugen**. (Level II).
- **Östrogene** können das klinische **Ansprechen** auf **Antidepressiva** bei Frauen in der Lebensmitte und bei älteren Frauen **steigern**. (Level III)

Ergebnisse

- Eine Östrogentherapie scheint sich **positiv** auf die **Hautdicke und -elastizität** sowie Kollagen auszuwirken [...]. (Level II)
- Veränderungen der Haardichte und des Haarausfalls verschlimmern sich nach der Menopause, aber es gibt keine ausreichenden Studien zur Rolle der HRT bei der Milderung dieser Veränderungen. (Level II)
- Eine HRT scheint das **Risiko für neovaskuläre** und **weichen Drusen** der altersbedingten **Makuladegeneration** zu **verringern**, nicht aber die Makuladegeneration im Früh- oder Spätstadium. (Level II)
- Eine Östrogentherapie scheint den **Augeninnendruck** zu **senken**. (Level II)
- Belege für die Auswirkungen einer HRT auf Katarakte, Sehnerv-Erkrankungen, trockene Augen und Hörverlust sind uneinheitlich. (Level II)
- Über die Auswirkungen einer HRT auf den Geruchssinn ist wenig bekannt. (Level II)
- Eine HRT scheint **Schwindel** zu **verringern** und **Gleichgewicht** zu **verbessern**. (Level II)

Ergebnisse

- Eine **HRT** muss **nicht routinemäßig abgesetzt** werden bei Frauen, die **älter als 60** oder 65 Jahre sind. (Level III)
- Bei Frauen, die **> 10-20 Jahre nach der Menopause** oder **> 60 Jahren** mit einer **HRT beginnen**, **scheint** das **Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstiger** zu sein als bei jüngeren Frauen, da das absolute Risiko für KHK, Schlaganfall, VTE und Demenz höher ist.
- Ergänzung British Menopause Society 2020: Wenn eine HRT bei Frauen > 60 Jahren eingesetzt werden soll, sollte mit **niedrigeren Dosen begonnen** werden, vorzugsweise mit einer **transdermalen** Verabreichung von Estradiol. Die Cochrane-Datenanalyse und die Langzeit-Follow-up-Daten der WHI-Studie haben gezeigt, dass bei Frauen, die mehr als 10 Jahre nach der Menopause mit der HRT begonnen haben, **kein Anstieg** der **kardiovaskulären Ereignisse**, der **kardiovaskulären Mortalität** oder der **Gesamtmortalität** zu verzeichnen war.

Fazit für die Praxis

Die NAMS Guidelines 2022

- orientieren die HRT Dosis am Therapieziel.
- definieren kein Alter für den Stopp einer HRT.
- zeigen neue Benefits einer HRT auf (z.B. Auge, Haut, Gleichgewicht).
- relativieren die Nachteile einer HRT stärker im Vergl. zu den Vorteilen

„Bei gesunden symptomatischen Frauen im Alter von < 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause, sollten die günstigen Auswirkungen einer HRT auf die KHK und die Gesamtmortalität gegen eine mögliche seltene Erhöhung des Risikos für Brustkrebs, VTE und Schlaganfall abgewogen werden. (Level I)“

New and Novel Therapies for Vasomotor Symptom Management

Stephanie Faubion
Professor and Chair, Dept. of Medicine
Director, Mayo Clinic Women‘s Health

Hintergrund

- Oxybutynin
- Estetrol (E4)
- NK3R-Antagonist

Hintergrund

Wirkmechanismus **Oxybutynin**	Anticholinerg = blockiert im Autonomen Nervensystem (Sympathikus) kompetetiv den muskarinischen Rezeptor am Endorgan Schweissdrüse (Neurotransmitter Acetylcholin)
Präparate	z.B. Dridase® (Tab. à 5 mg) in Deutschland *
Indikationsgebiet	Zur symptomatischen Behandlung der Überaktivität des Detrusors (Harnblasenmuskels; idiopathische oder neurogene Detrusorüberaktivität), mit den Symptomen Pollakisurie, Nykturie, imperativem Harndrang und Drang-Inkontinenz.
Dosierung	3 x 0.5-1 Tab./Tag (einschleichend)
Nebenwirkungen	z.B. Mydriasis, Mundtrockenheit, Obstipation, Hypertonie

** In der Schweiz nur Patch erhältlich (Kentera®)*

Studie - 1

Design: 12-wöchige, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 2 Studie an postmenopausalen Frauen mit ≥ 7 (mittel-)schweren VMS/Tag, die entweder Oxybutynin 15 mg/Tag (n=73) oder Placebo (n=75) erhielten.

Ko-Primärer Endpunkt: Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads (mittel-)schwerer VMS von Baseline bis zur Woche 12.

Sekundäre Endpunkte (Auswahl): Schlaf (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), Sicherheit.

Simon JA et al., Extended-Release Oxybutynin Therapy for VMS Study Group. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. Menopause. 2016 Nov;23(11):1214-1221.

Ergebnisse

VMS Häufigkeit

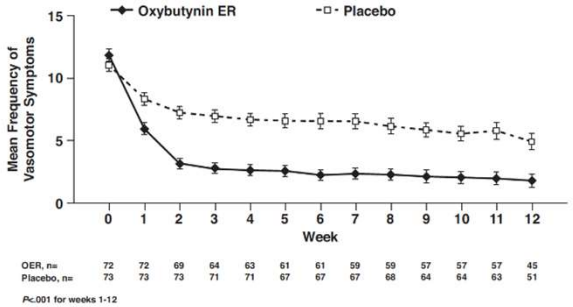


FIG. 1. Mean (±standard error) daily frequency of moderate-to-severe vasomotor symptoms based on observed data. The difference between oxybutynin ER and placebo after baseline was significant at each week ($P < 0.001$).

VMS Schweregrad

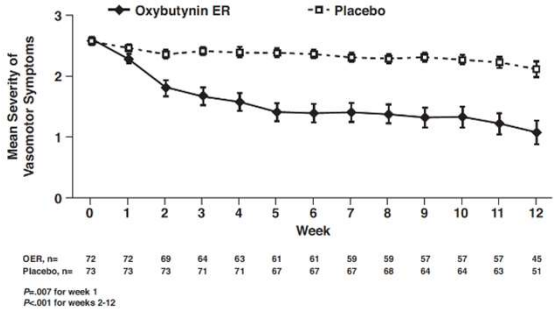


FIG. 2. Mean (±standard error) daily severity of moderate-to-severe vasomotor symptoms based on observed data. The difference between oxybutynin ER and placebo after baseline was significant at week 1 ($P = 0.007$) and weeks 2 to 12 ($P < 0.001$).

Veränderung der **VMS Häufigkeit** in Woche 12: Oxybutynin -9.5 vs. Placebo -4.7 VMS/Tag.

Schlaf: signifikante Verbesserung der Schlafqualität, der Schlafstörungen und des globalen Schlafindexes des PSQI mit Oxybutynin ($p \leq 0.023$).

Sicherheit:

Adverse event	No. of participants (%) Oxybutynin ER (n = 73)	Placebo (n = 75)	P
Any	58 (79.5)	40 (53.3)	<0.001[a]
By category			
Dry mouth	38 (52.1)	4 (5.3)	<0.001[a]
Dyspepsia	9 (12.3)	1 (1.3)	0.009[a]
Headache	3 (4.1)	8 (10.7)	0.209
Diarrhea	7 (9.6)	0 (0)	0.006[a]
Upper respiratory tract infection	4 (5.5)	3 (4.0)	0.717
Urinary tract infections	5 (6.8)	0 (0)	0.027[a]
Insomnia	3 (4.1)	4 (5.3)	1.000
Dizziness	2 (2.7)	4 (5.3)	0.681
Nausea	4 (5.5)	1 (1.3)	0.206
Dysphagia	4 (5.5)	0 (0)	0.057

[a]Statistical ($P < 0.05$) difference between groups.

Studie - 2

Design: 6-wöchige, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 2 Studie an 150 Frauen mit und ohne Brustkrebs mit ≥ 28 Hitzewallungen/Woche, die entweder Oxybutynin (5 mg/Tag oder 10 mg/Tag) oder Placebo erhielten. Frauen mit Brustkrebs: 2/3 Tamoxifen, 1/3 Aromatasehemmer.

Primärer Endpunkt: Veränderung der wöchentlichen Hitzewallungen.

Sekundäre Endpunkte (Auswahl): Fragebögen zur Hitzewallungs-bezogenen täglichen Interferenzskala, Sicherheit.

Leon-Ferre RA et al., Oxybutynin vs Placebo for Hot Flashes in Women With or Without Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (ACCRU SC-1603). JNCI Cancer Spectr. 2019 Oct 21;4(1):pkz088.

Ergebnisse

Veränderung der **VMS**

Häufigkeit in Woche 6:

- Oxybutynin 10 mg/Tag

  -7.5 VMS/Tag

- Oxybutynin 5 mg/Tag

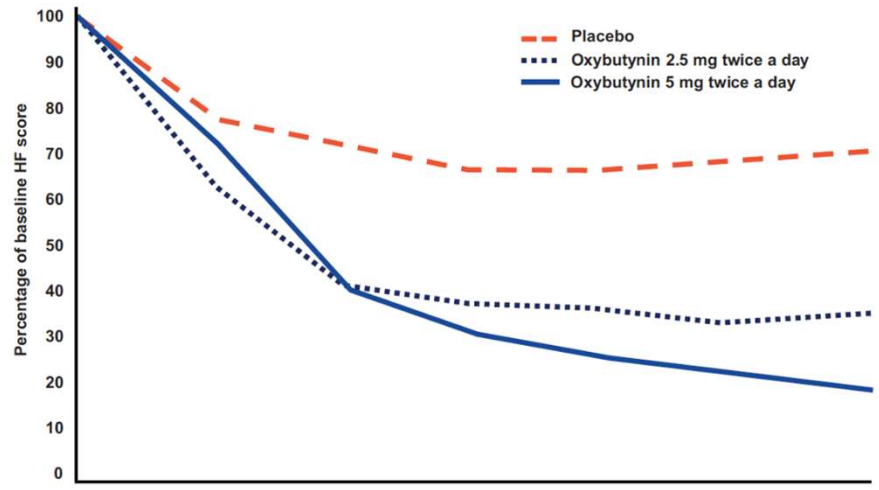
  -4.8 VMS/Tag

- Placebo

  -2.6 VMS/Tag

p < .003 für beide Oxybutynin-Dosierungen vs. Placebo

Nebenwirkungen: Die Patienten in beiden Oxybutynin-Armen berichteten über mehr Nebenwirkungen als die Patienten unter Placebo, v.a. über Mundtrockenheit, Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Bauchschmerzen. Die meisten Nebenwirkungen waren Grad 1 oder 2.



Weeks	Baseline	1	2	3	4	5	6
Placebo	38	38	38	37	35	35	35
Oxybutynin 2.5 mg twice a day	40	40	38	36	35	35	34
Oxybutynin 5 mg twice a day	35	35	34	32	32	31	31

Figure 2. Mean hot flash (HF) score percentage of baseline. Numbers under each week of treatment represent the number of evaluable patients at each week.

Leon-Ferre RA et al., JNCI Cancer Spectr. 2019

Hintergrund

Wirkmechanismus **Estetrol (E4)**	NEST = **N**aturally occoring **e**strogen with **s**elective action in **t**issues Bindung an Östrogenrezeptoren HWZ 28-32 Std. Produktion in fetaler Leber, ab 9. SSW im Urin der Schwangeren nachweisbar
Präparate	Bisher nur als orales kombiniertes Kontrazeptivum in EU (Drovelis® = E4 14.2 mg + Drospirenon 3 mg im 24/4 Regime)

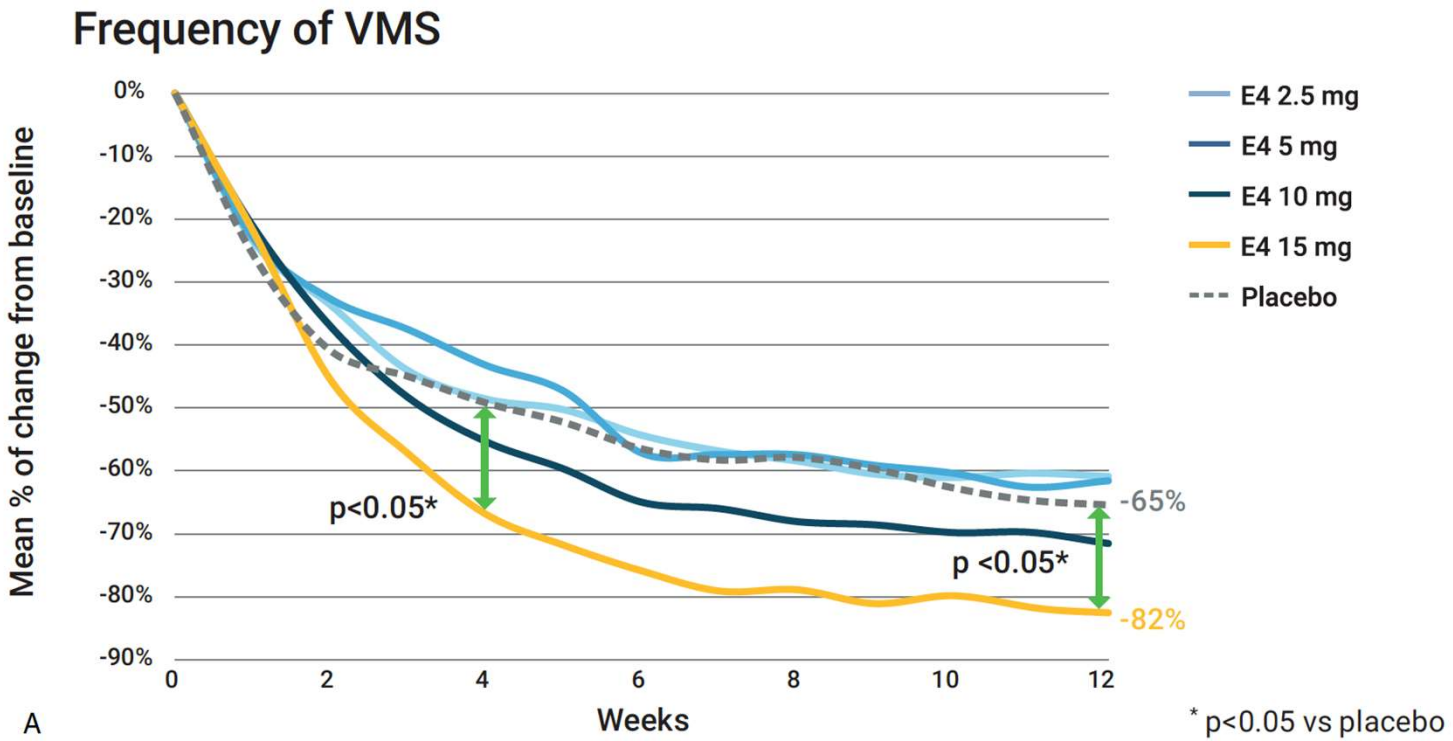
Studie

Design: 12-wöchige, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 2 Studie an 257 postmenopausale Frauen mit ≥ 7 (mittel-)schweren VMS/Tag, die entweder Estetrol (2.5, 5, 10 oder 15 mg/Tag) oder Placebo erhielten.
Im Anschluss erhielten Frauen mit intaktem Uterus Dydrogesteron 10 mg/Tag über 14 Tage.

Ko-Primärer Endpunkt: Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads (mittel-)schwerer VMS von Baseline bis zur Woche 12.
Sekundäre Endpunkte (Auswahl): Sicherheit (v.a. Endometrium).

Gaspard U et al., A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. Menopause. 2020 Aug;27(8):848-857.

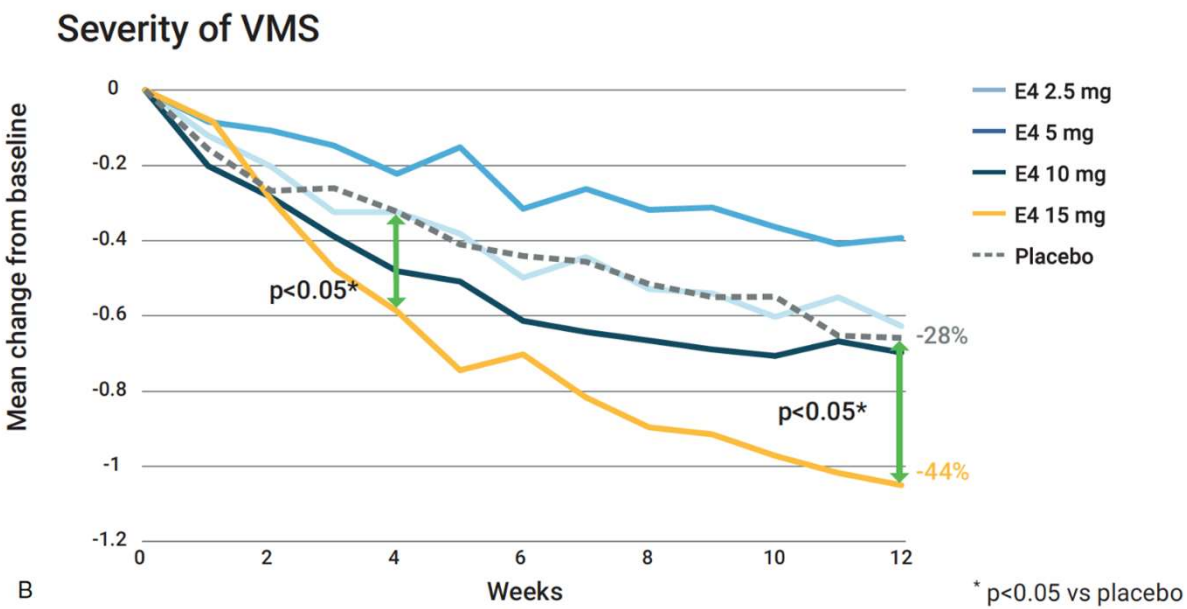
Ergebnisse



Die Häufigkeit (mittel-)schwerer VMS nahm bei allen E4-Dosen ab.
Der Unterschied in der %-Veränderung der wöchentlichen VMS-Häufigkeit war signifikant für **15 mg E4** vs. Placebo in Woche 4 (-66% vs. -49%, p=0.032) und Woche 12 (-82% vs. -65%, p=0.022).

Gaspard U et al., Menopause. 2020

Ergebnisse



Der Rückgang des Schweregrads der VMS war unter **15 mg E4** signifikant stärker als unter Placebo sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12; die anderen Dosen erreichten keine statistische Signifikanz.

Sicherheit: Die Endometriumsdicke nahm während der Behandlung zu (2 > 6 mm) und normalisierte sich nach Dydrogesteron.
Kein negativer Einfluss auf Gerinnung, Lipide und Glukose. Gute Verträglichkeit.

Gaspard U et al., Menopause. 2020

Hintergrund

Wirkmechanismus **Fezolinetant**	NK3-Rezeptor Antagonist = blockiert NK3-Rezeptor der KNDy Neurone im Hypothalamus (> Thermoregulation), die bei Östrogenmangel hypertrophieren und hyperaktiv werden. C_{max} = 1.5 - 2 Std. HWZ_{Plasma} = 3.5 – 4.2 Std.
Präparate	International noch nicht zugelassen

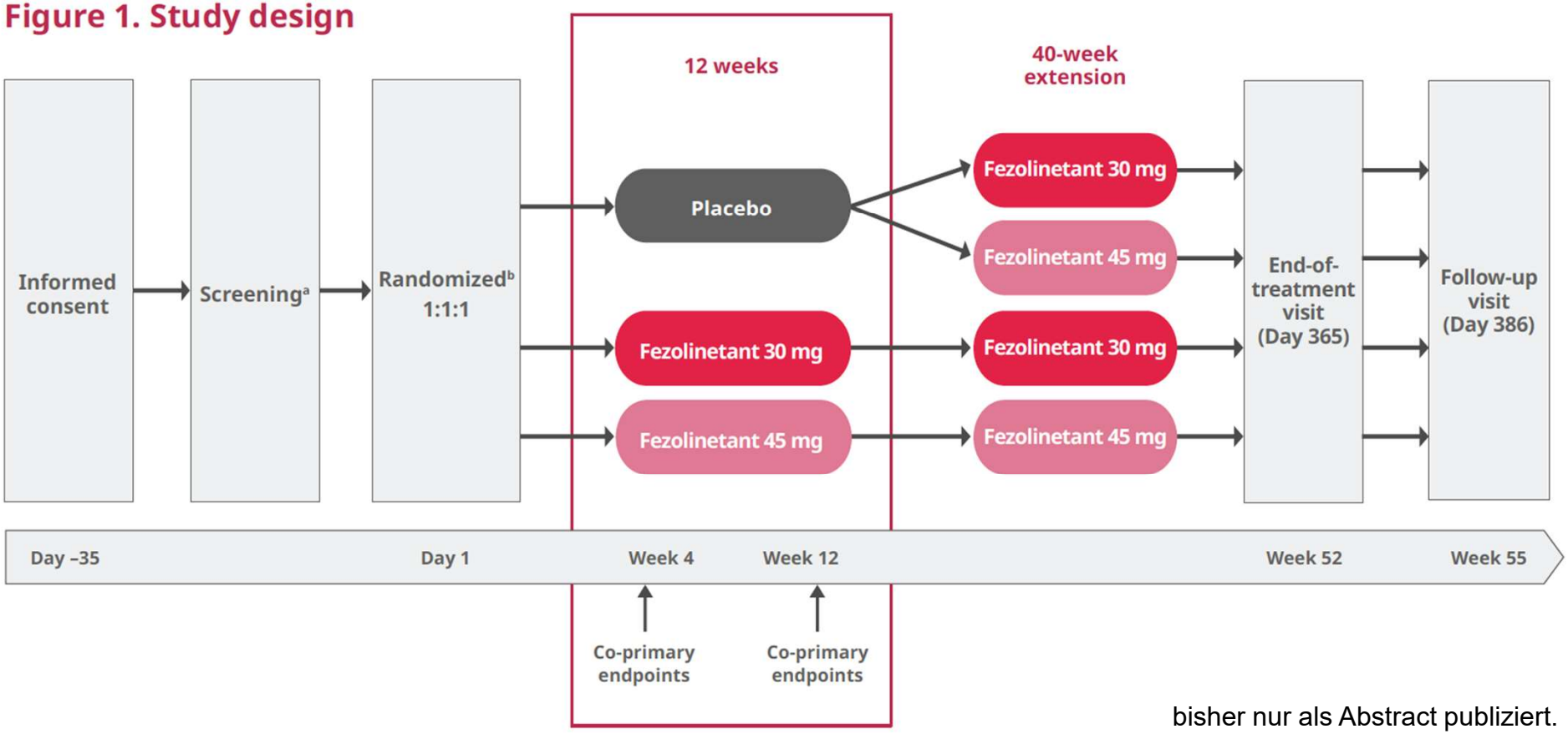
Studien

Name	Design
Skylight 1	12-wöchige RCT an 450 postmenopausalen Frauen; Fezolinetant 30 mg/d vs. 45 mg/d vs. Plazebo, gefolgt von Extension-Phase (total 1 Jahr); Endpunkte: VMS, Schlaf, Sicherheit
Skylight 2	wie Skylight 1
Skylight 4	1-jährige RCT an 1150 postmenopausalen Frauen, Fezolinetant vs. Plazebo, Endpunkte: Verträglichkeit und Sicherheit (Endometrium, Knochen)
Moonlight 1	12-wöchige RCT an 300 postmenopausalen Frauen in Asien; Fezolinetant vs. Plazebo, gefolgt von nicht-kontrollierter Extension-Phase (total 6 Monate); Endpunkte: VMS, Schlaf, Sicherheit
Moonlight 3	1-jährige single-arm Fezolinetant vs. Plazebo an 150 postmenopausalen Frauen; Endpunkte: Verträglichkeit und Sicherheit

Ergebnisse

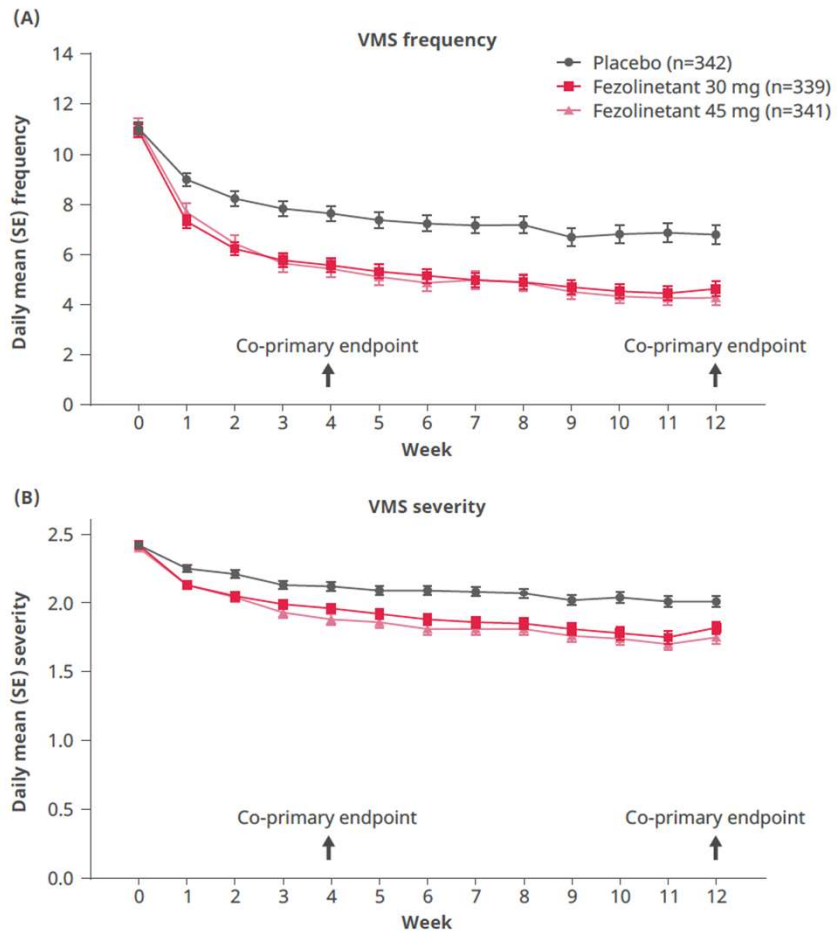
Skylight 1 & 2

Figure 1. Study design



bisher nur als Abstract publiziert.

Ergebnisse



SE, standard error; VMS, vasomotor symptoms

SCHLUSSFOLGERUNG - Die Daten von SKYLIGHT 1 & 2 zeigen konsistente Verbesserungen für Fezolinetant bzgl. der Häufigkeit und des Schweregrads von VMS im Vergleich zu Placebo:

- Verbesserung bereits **ab Tag 1**
- **VMS-Häufigkeit**: konsistente Verbesserungen für Fezolinetant im Vergleich zu Placebo innerhalb von Woche 1
- **VMS-Schweregrad**: konsistente Verbesserungen für Fezolinetant im Vergleich zu Placebo bereits ab Woche 1

Fazit für die Praxis

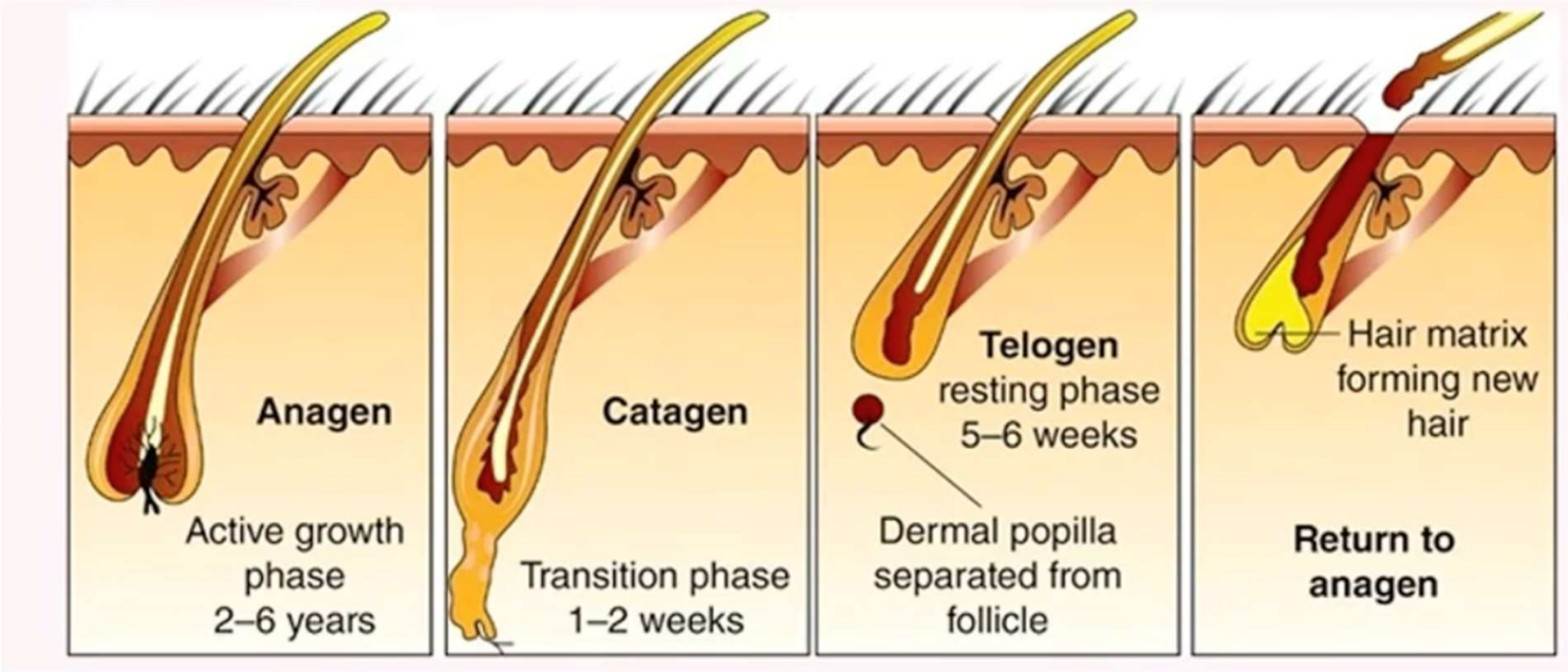
- Neue (orale) Therapieansätze für die Reduktion menopausaler vasomotorischer Beschwerden (VMS) sind in der Pipeline.
  - Anticholinergikum Oxybutynin
  - NEST Estetrol (E4)
  - NK3R-Antagonist Fezolinetant > 8/2022 bei FDA eingereicht
- Orales Oxybutynin ist bereits für eine andere Indikation im Ausland auf dem Markt und kann dort bezogen werden > off-label use.

How to Win at Losing: Hair Loss in Midlife Women

Alison J Bruce
Professor of Dermatology
Chair, Mayo Clinic Florida

Hintergrund

Der Haarzyklus



Anagenphase: Wachstum; im Bereich der Kopfhaut Zustand von 80-90% der Haare

Katagenphase: Involution; Zustand von 1-3% der Haare

Telogenphase: Ruhe; Zustand von 5-10% der Haare

Hintergrund

Alopezie = Haarausfall

Nicht-vernarbend (Auswahl) *ohne permanente Haarfollikelzerstörung*	Vernarbend (Auswahl) *immer mit permanenter Haarfollikelzerstörung*
• Androgenetische Alopezie = Female Pattern Hair Loss (FPHL) follikuläre Miniaturisierung mit Verkürzung der Anagenphase > Haar wird feiner und kürzer, v.a. Scheitel, Kopfhaut schaut immer mehr durch, nicht (!) plötzlich • Telogenes Effluvium plötzlich, oft 2-5 Monate nach Ereignis (OP, Stress), chron. Erkrankung, schnelle Gewichtsabnahme, Schilddrüsendysfunktion, Medikamente (z.B. beta-Blocker, Statine, Antidepressiva), Fehlernährung (Zink-, Biotin-, Eisenmangel), kosmetische Besserung nach 6-12 Monaten • Alopecia Areata Autoimmunerkrankung	• Frontal Fibrosierende Alopezie (FFA) = Subtyp des Lichen planopilaris Zurückweichen des vorderen Haaransatzes, ggf. Haarausfall an anderen Körperstellen, ggf. Augenbrauenverlust, ggf. kleine, hautfarbene Papeln an Wangen, Kinn oder Schläfen, betrifft v.a. postmenopausale Frauen! • Lupus erythematodes • Zentrale zentrifugale zikatrische Alopezie

Hintergrund

Female Pattern Hair Loss (FPHL) in der Postmenopause

- Querschnittsstudie an 178 Ø59-jährigen postmenopausalen Frauen, deren Menopause Ø9 Jahre zurücklag.
- **FPHL Prävalenz 52.2%** (95% KI 44.6-59.8), davon **Ludwig** Stadium **1: 73.2%**, Stadium **2: 22.6%**, Stadium **3: 4.3%**.
- Alter (**≥ 56 Jahre**), Zeitraum seit Menopause (**> 6 Jahre**), BMI (**≥ 25**) und **positive Familienanamnese** korrelierten signifikant positiv mit FPHL.
- Fazit: Awareness steigern und rechtzeitig behandeln!

Chaikittisilpa S et al., Menopause 2022

Hintergrund

Diagnostik bei Alopezie

Labor

BE 2.-5. ZT / in der sekundären Amenorrhoe, nüchtern, 8-9 Uhr, hormonale Kontrazeptiva mind. 3 Monate vorher Stopp

- FSH, LH, E2, TSH, fT3, fT4, Schilddrüsen-Antikörper (MAK, TAK, TRAK), PRL, Cortisol
- Androgene: 17-OH-Progesteron, DHEAS, gesamt Testosteron
- Metabolismus: Glukose, Insulin, HOMA-IR
- Mikronährstoffstatus: kleines Blutbild, CRP, Ferritin, TSAT, Zink, Biotin, HoloTC, 25OHD3
- V.a. Autoimmunerkrankung: antinukleäre Antikörper (ANA)

Dermatologie

Kopfhautbiopsie

LoE5, Petra Stute, gesammelt aus verschiedenen Papers und ergänzt

Ergebnisse

Therapie bei FPHL / Thinning in den Wechseljahren

- Topika: 1x tgl. Minoxidil 5% Schaum[3], ggf. 17a-Estradiol (Ell-Cranell®)
- Ampullen-Kuren mit Antioxidantien Aminexil oder Sternoxidine[2]
- Systemische Antiandrogene: Finasterid 1[3] - 5 mg/d (off label), Spironolakton[3] 100 – 200 mg/d (off label), Minoxidil[3] oral 0.25 - 2.5 mg/d
- (antiandrogene) (orale) HRT (off label)
- Mikronährstoffe: Eisen (Ferritin > 70, TSAT ≥ 20), Biotin[3], Zink[3], Astaxanthin[1], Tocotrienole (Vitamin E)[1]
- Phytotherapie[1]: Sägepalme, Maca, Curcuma, Ashwagandha
- ggf. Platelet Rich Plasma (PRP) Injektionen, Laser, Haartransplantation[3]

[1] Ablon G et al., J Drugs Dermatology 2022. [2]Zouboulis CC et al., Climacteric 2022. [3]Kamp E et al., Clin Exp Dermatol 2022

Ergebnisse

Therapie bei Frontal Fibrosierender Alopezie (FFA)

Zu den üblichen Anfangstherapien für FFA gehören **lokale** Therapien (topische Kortikosteroide, topische Calcineurin-Inhibitoren, intraläsionale Kortikosteroid-Injektionen, topisches Minoxidil) und **systemische** Therapien (orale 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren, Hydroxychloroquin und orale Tetrazykline).

In seltenen Fällen werden **systemische Glukokortikoide** eingesetzt, um den schnellen Haarausfall zu verlangsamen.

Ggf. Laser, Haartransplantation

Kamp E et al., Clin Exp Dermatol 2022

Fazit für die Praxis

- Im Alter von 60 Jahren haben ca. 80% der Frauen Haarausfall.

  Starace M et al., Am J Clin Dermatol 2020

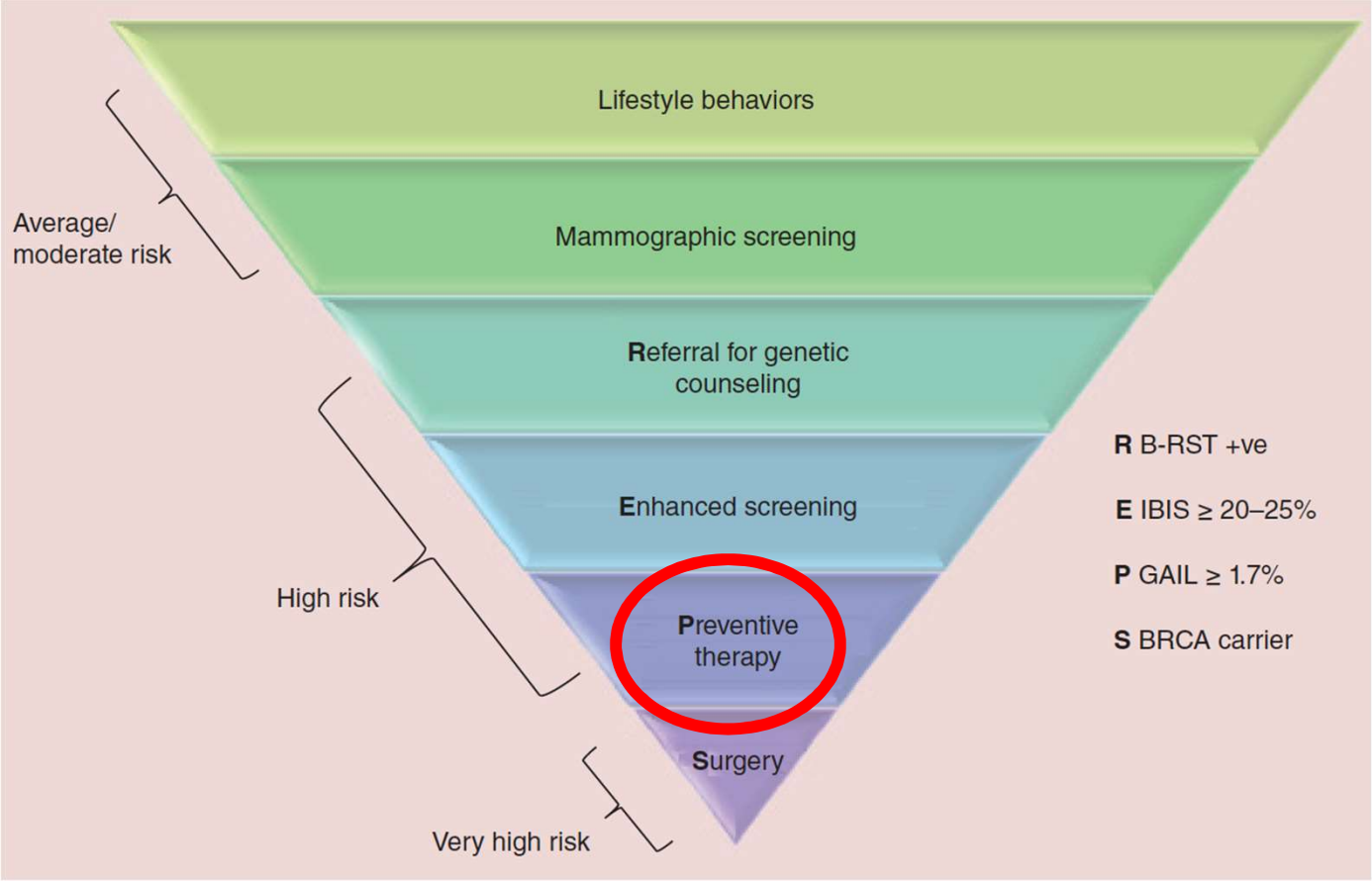
- <u>Aber:</u>
  - nicht alles allein dem Östrogenmangel in den Wechseljahren zuordnen!
  - sind andere Körperstellen u/o Augenbrauen betroffen?

    > an Frontal Fibrosierende Alopezie (FFA) denken, die anders als die Female Pattern Hair Loss (FPHL) behandelt wird!
  - Minoxidil topisch gehört immer zur Therapie!

Chemoprevention for Breast Cancer Risk Reduction: Women‘s Health Clinicians have a role

Holly J Pederson
Director Medical Breast Services
Associate Professor of Medicine
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine

Hintergrund



FDA Zulassung

Prämenopause:
Tamoxifen

Postmenopause:
Raloxifen
Tamoxifen

Pruthi S et al., Women‘s Health 2015

Hintergrund

Studie	N	Einschlusskriterien	HR
NSABP P-1 5 Jahre TAM vs. PLZ	13‘388	• Alter > 60 Jahre • Alter ≥ 35 + GAIL score ≥ 1.66% (5-Jahres-Risiko) • LCIS, ADH, ALH, DCIS + Mastektomie • BRCA1 oder BRCA2 Mutation ohne prophylaktische bilaterale Mastektomie • etc.	0.51
IBIS 1 TAM vs. PLZ	7‘152		0.75
STAR P-2 5 Jahre TAM vs. RLX	19‘747		ähnlich nach 5 Jahren
MAP.3 3 Jahre Exemestane vs. PLZ	4‘560		0.35
IBIS 2 5 Jahre Anastrazol vs. PLZ	3‘964		0.47
Low-dose TAM (TAM-01) 5 mg/d für 3 Jahre	500	Prä- und postmenopausale Frauen inkl. DCIS, AH, LCIS	0.48

Fisher et al., JNCI 1998; IBIS investigators, Lancet 2002; Vogel et al., Ca Res Prev 2010; Goss et al., NEJM 2011, Cuzick et al., Lancet 2014; DeCensi et al., JCO 2019

Hintergrund

Risiken unter SERMs in Chemopräventionsstudien

Venöse Thromboembolie	TAM: 1 – 2.4% vs. RLX: 1 – 1.6%
Endometriumskarzinom	TAM in Postmenopause 1 – 1.6/1000 Pat./Jahr; RLX kein erhöhtes Risiko
Knochendichte	Protektiv
Herzkreislauferkrankung	Kein erhöhtes Risiko
Vasomotorische Beschwerden	Höher als unter Plazebo
Arthralgien	Kein Unterschied zu Plazebo
Vaginaler Fluor	Evtl. unter TAM
Katarakt	Etwas erhöht unter TAM in der Postmenopause
Nachhaltigkeit bzgl. Protektion	Für TAM mind. 10 Jahre nach Stopp gezeigt

Fisher et al., JNCI 1998; IBIS investigators, Lancet 2002; Vogel et al., Ca Res Prev 2010; Goss et al., NEJM 2011, Cuzick et al., Lancet 2014; DeCensi et al., JCO 2019

Hintergrund

Kontraindikation Tamoxifen (gem. Arzneimittelkompendium)

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe
- Schwangerschaft und Stillzeit

Kontraindikation Raloxifen (gem. Arzneimittelkompendium)

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe
- Prämenopause
- St.n. VTE, TIA/Apoplex, Augenvenenthrombose
- Eingeschränkte Leberfunktion einschliesslich Cholestase, schwere Niereninsuffizienz
- Ungeklärte Uterusblutungen

Vorsicht, wenn auch keine offizielle Kontraindikation

- Thrombophilie
- Alter > 60 Jahre, Adipositas, Nikotin, unzureichende Kontrazeption
- Gleichzeitige Behandlung mit HRT oder Warfarin

Ergebnisse

Wer profitiert am ehesten von einer Chemoprävention?

Fachgesell-schaft	Absolutes oder geschätztes Risiko für Brustkrebs	Empfehlung
USPSTF ASCO	5-Jahres-Risiko gem. Gail score ≥ 3%	Vorteil scheint bei diesem Cutoff-Wert zu überwiegen
ASCO	10-Jahres-Risiko gem. Tyrer-Cuzick ≥ 5%	sehr whs. von Vorteil
NCCN	Absolutes Risiko mit atypischer Hyperplasie (ADH oder ALH) > 30% während 25 Jahre	Chemoprävention empfehlen, wenn keine KI bestehen
NCCN	Lobuläres Karzinoma in situ (LCIS) = lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) erhöht das Risiko um ca. 2% Risiko pro Jahr	Chemoprävention empfehlen, wenn keine KI bestehen
NCCN	Frühere Radiation des Thorax erhöht das Lebenszeitrisiko um ca. 29%	Chemoprävention erwägen (begrenzte Daten)

NCCN Guidelines Breast Cancer Risk Reduction Version 1.2021
Owens DK et al., Medication use to reduce risk of breast cancer – USPSTF. JAMA 2019
Visvanathan K et al., Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO. JCO 2019

Fazit für die Praxis

- In bestimmten Risikokonstellationen kann eine Chemoprävention das Brustkrebsrisiko signifikant reduzieren (nicht für alle Frauen indiziert!).
- Die Akzeptanz einer Chemoprävention des Mammakarzinoms ist jedoch allgemein gering.
- In der Schweiz sind die SERMs Tamoxifen und Raloxifen nicht für die Chemoprävention des Mammakarzinoms zugelassen.
- Am Brustzentrum des Inselspitals Bern wird Tamoxifen 10 mg alle 2 Tage off-label bei **atypischer Hyperplasie** und **LIN** zur Chemoprävention empfohlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.