

## 14th Women's Health Kongress 2018

women's health Schweizerische Menopausengesellschaft, SMG  
Société Suisse de Ménopause, SSM  
Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM  
Société Suisse de Médecine de la Reproduction, SSMR



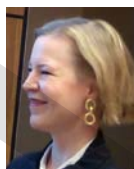
### Wichtige Therapien nach gynäkologischen Tumoren, in den Wechseljahren und bei chronischer Erkrankung

Aus der Fülle der Präsentationen am 14th Women's Health Kongress in Zürich haben wir einige für Sie herausgegriffen und zusammengefasst. Ein langfristiger Östrogenmangel nach gynäkologischen Tumoren hat negative Auswirkungen auf Gesundheit und Lebensqualität, die Referentinnen gingen auf therapeutische Möglichkeiten ein, die deutlich zur Verbesserung beitragen können. Die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen und die Behandlung von Stimmungsschwankungen mit Omega-3-Fettsäuren bei Frauen in der Menopause kamen ebenso zur Sprache, wie die speziellen Herausforderungen einer rheumatischen Erkrankung bei Kinderwunsch.

#### Therapie der Östrogenmangelfolgen nach gynäkologischen Tumoren

Vasomotorische Störungen (VMS) sind die meistgenannten, störenden Symptome unter den menopausalen Beschwerden nach gynäkologischen Tumoren. Die Hitzewallungen bedingen häufig Schlafstörungen und auch Depressionen werden häufig beobachtet. Um die Hitzewallungen zu kontrollieren, hat Prof. Dr. med. Petra Stute, Bern, zahlreiche Möglichkeiten aufgelistet, welche in einer Situation Abhilfe schaffen können (1), in der eine Hormontherapie kontraindiziert ist. Unter den Lebensstil-verändernden Massnahmen wurde für eine Gewichtsabnahme ( $\geq 10\%$ ) eine Reduktion der VMS nachgewiesen, auch kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und klinische Hypnose können Symptomlinderung bringen. Unter den Phytoöstrogenen als nicht-steroidale, selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) sind es die Soja-Isoflavone (50–60 mg/d) bzw. Genistein (30 mg/d), die im Hinblick auf VMS empfohlen werden, die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig. Rhizom-Extrakte der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*), reduzieren die VMS auch bei Frauen mit Brustkrebs signifikant dies bei gutem Sicherheitsprofil (2). Auch Maca-Knollen oder Omega-3-Fettsäuren können hilfreich sein, für Letztere ist jedoch die Studienlage recht heterogen. Um die Erwartungen der betroffenen Frauen nicht zu hoch anzusetzen, verwies die Referentin darauf, dass eine signifikante Reduktion der Symptome nicht Symptomfreiheit bedeuten muss.

Akupunktur kann zur Therapie von VMS empfohlen werden, sie reduziert Fatigue, Schlafstörungen und Schmerzen, Hitzewallungen nehmen jedoch nicht signifikant ab.



Prof. P. Stute

Als nicht-hormonelle Pharmakotherapeutika können Antidepressiva (SSRI oder SNRI) wie Paroxetin oder Venlafaxin zur Reduktion von VMS auch bei Brustkrebspatientinnen eingesetzt werden, Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Schlafstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen oder Benommenheit) sind meist vorübergehender Natur. Unter Tamoxifen-Therapie sollte wegen des Interaktionsrisikos Venlafaxin oder Citalopram gegeben werden. Neben Antikonvulsiva (Gabapentin oder Pregabalin; Nebenwirkungen: Benommenheit und Kopfschmerzen meist vorübergehend; suizidale Gedanken) führen auch Antihypertensiva (z.B. Clonidin) zu einer signifikanten Verminderung der Hitzewallungen, letztere werden wegen der Nebenwirkungen jedoch selten eingesetzt.

Zur Behandlung von Mammkarzinompatientinnen mit Hitzewallungen, die möglicherweise mit Schlafstörungen und Depressionen einhergehen, können aus den verschiedenen nicht-medikamentösen und alternativen Therapien sowie den nicht-hormonellen Pharmakotherapien jene individuell ausgewählt und an die Ausprägung der Symptomatik angepasst werden, die aufgrund der jeweiligen Symptomkonstellation der einzelnen Patientin am aussichtsreichsten sind.

#### Knochengesundheit nach Mammkarzinom

Die Knochengesundheit ist bei Patientinnen mit einem Mammkarzinom aufgrund einer ganzen Reihe von Risikofaktoren gefährdet. Neben den klinischen und Lifestyle assoziierten Risikofaktoren, die alle Frauen betreffen, kommen bei diesen Patientinnen sowohl therapiebedingte (Chemotherapie, endokrine Therapie) wie auch krankheitsbedingte Risikofaktoren (ossäre Metastasen bei Fortschreiten der Erkrankung) hinzu.

Durch eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren (AI) kommt es zu einem signifikanten Verlust der Knochendichte und einem deutlich erhöhten Frakturrisiko (3). Liegt zu Therapiebeginn schon eine Osteopenie vor, ist das Risiko einer Progredienz erhöht. Nach Therapieende nimmt das Frakturrisiko wieder ab. Tamoxifen kann bei prämenopausalen Frauen einen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben. GnRH-Analoga führen ebenfalls zu einem Verlust der Knochendichte von bis zu 10%, jedoch kommt es gerade bei jüngeren Patientinnen schnell wieder zu einer Verbesserung nach Sistieren der Therapie. Daher ist bei Mammkarzinom-Patientinnen mit klinischem Risiko für Osteoporose eine Untersuchung der Knochendichte (BMD) mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) alle 2 Jahre angezeigt.

Bei einem T-Score von  $\leq -2.5$  liegt nach WHO Kriterien eine Osteoporose, zwischen -1 und -2.5 eine Osteopenie vor. Neben Lifestyle-

Massnahmen (körperliche Aktivität, Reduktion von Alkohol und Nikotin, Calcium- und Vit D-Zufuhr) soll bei Osteoporose eine anti-resorptive Therapie erfolgen. Eine HRT zum Knochenhalt ist bei Brustkrebspatientinnen in jeder Situation kontraindiziert. Bisphosphonate (Alendronat (p.o.), Ibandronat (p.o./i.v.) und Zoledronat (i.v.)) sind potente Inhibitoren der Osteoklasten-induzierten Knochenresorption, sie werden bei Mammakarzinom-Patientinnen erfolgreich eingesetzt. 5-Jahresdaten zeigen bei guter Verträglichkeit, dass Zoledronat, welches schon mit Beginn der Letrozoltherapie bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen gegeben wurde,



Dr. A. Baege

eine stärkere Zunahme der BMD bewirkte, als Zoledronat-Gabe bei bereits abnehmender BMD (4). Der RANKL-Inhibitor Denosumab blockiert die Osteoklasten-Differenzierung, -Proliferation und -Funktion und reduziert die Frakturrate um 50% (5).

Daten einer Metaanalyse mit postmenopausalen Brustkrebspatientinnen zeigen, dass anti-resorptive Therapien in der adjuvanten Situation Knochenmetastasen reduzieren und das krankheitsfreie Überleben verbessern (6). Daher plädiert die Referentin **Dr. med. Astrid Baege**, Zürich dafür, eine grosszügige Indikationsstellung zur Verbesserung von krankheitsfreiem und Gesamtüberleben in Erwägung zu ziehen.

### Schilddrüsenfunktion und Wechseljahre

Schilddrüsenerkrankungen kommen bei Frauen 10 Mal häufiger vor als bei Männern und einige Symptome einer subklinischen Hypothyreose erinnern an menopausale Beschwerden (Gewichtszunahme, trockene Haut, Müdigkeit etc.).

Sowohl die manifeste als auch die subklinische Hypothyreose ist bis auf sehr wenige Ausnahmen immer auf eine Hashimoto-Thyreoiditis zurückzuführen, betonte die Referentin **Dr. med. Sibylle Kohler**, Zollikerberg. Werden erhöhte TSH-Werte festgestellt, können zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose die TSH-Rezeptor-Antikörper bestimmt werden. Ein Ultraschall ist nur dann sinnvoll, wenn tatsächlich Knoten in der Schilddrüse palpabel sind.



Dr. S. Kohler

Bevor die Patientin behandelt wird, sollten erhöhte TSH-Werte in jedem Fall nach 4-6 Wochen bestimmt werden, denn häufig kommt es auch spontan zu einer Normalisierung. Eine eindeutige Behandlungsindikation besteht bei einem TSH-Wert von  $\geq 10$  mU/L und bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen auch darunter. Bei TSH-Werten zwischen 5-9 mU/L, hohem Leidensdruck und hohen Antikörpertitern kann bei jungen Patienten bis ca. 65 Jahren eine Therapie versucht werden. Eine Therapie hat bei über 65-jährigen Patienten mit subklinischer Hypothyreose keine Verbesserung beispielsweise der Symptome Müdigkeit, Einschränkung der Muskelfunktion oder Kognition gebracht (7).

Bezüglich des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose besteht möglicherweise durch eine TSH-Senkung nur bei den unter 65-Jährigen ein Nutzen, bei älteren Patienten steigt das kardiovaskuläre Risiko (8). Für eine Behandlung bei über 65-Jährigen ist daher Zurückhaltung geboten, bei < 85-Jährigen sollte nicht behandelt werden, höhere TSH-Spiegel im Alter sind sinnvoll, um die Stoffwechselaktivität zu reduzieren. Zur Therapie der Hypothyreose wird Levothyroxin (T4) (1.6 µg/kg; bei sehr alten Patienten 1 µg/kg; bei kardiovasku-

lären Vorerkrankungen zunächst mit 0.5 µg/kg beginnen) als Monopräparat (Eltroxin®, Euthyrox®, Tirosint®) eingesetzt. Kombinationspräparate, die zusätzlich Liothyronin (T3) enthalten, sind nur bei Patienten sinnvoll, die nicht in der Lage sind T4 in T3 zu konvertieren.

### Omega-3-Fettsäuren bei Depressionen in der Menopause

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass Omega-3-Fettsäuren einen positiven Einfluss auf psychische Störungen, aber auch auf das Herz-Kreislauf-System, den Metabolismus oder entzündliche Vorgänge bei postmenopausalen Frauen haben. Empfohlen wird eine Einnahme von 250 mg Omega-3-Fettsäuren täglich, diese finden sich in Gemüse (alpha-Linolensäure; ALA) bzw. fettem Fisch, Meeresrestieren, Algen und Krill (Eicosapentanoensäure; EPA und Docosahexaensäure; DHA).

Depressionen kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern. In Abhängigkeit vom Schweregrad einer depressiven Erkrankung werden Psycho und/oder Pharmakotherapie empfohlen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich diese Therapieoptionen während der Menopause anders auswirken (9).

Die Datenlage zur Anwendung von Omega-3-Fettsäuren bei Depressionen in der Menopause ist spärlich. Eine kleine offene Studie, bei welcher 70% der Patientinnen mit einer schweren depressiven Störung auf Omega-3-Fettsäuren ansprachen und die Depression auf der mittleren Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) von 24 Punkten auf 10 Punkte zurückging (10).

Der Referent **PD Dr. med. Emanuel Severus**, Dresden, hob hervor, dass es vor allem EPA-haltige Omega-3-Präparate sind, die eine Wirkung zeigen. Eine Metaanalyse konnte einen Nutzen von EPA feststellen, der bei depressiven Episoden deutlich, bei depressiven Verstimmungen jedoch nicht eindeutig zu erkennen war. Dies war sowohl bei Monotherapie als auch in Kombination mit einem Antidepressivum der Fall (11). Weitere Metaanalysen zeigten eine grosse Ergebnisheterogenität auf, eine Wirkung war aber auch hier am ehesten mit höheren Dosen von EPA vorhanden.



Dr. E. Severus

### Kinderwunsch bei rheumatischen Erkrankungen

Wegen der negativen Auswirkungen auf die Fertilität sollten Patientinnen mit aktiver rheumatischer Erkrankung (rheumatoide Arthritis (RA), systemischer Lupus erythematosus (SLE), häufig zusammen mit dem Antiphospholipidsyndrom (APS)), die eine Schwangerschaft planen, notwendige Therapieanpassungen



Dr. F. Förger

so früh wie möglich in einer spezialisierten Sprechstunde aufgreifen, wie die Referentin **Dr. med. Frauke Förger**, Bern, betonte. Teratogene Medikamente (z.B. Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil, Methotrexat) müssen rechtzeitig abgesetzt und durch schwangerschaftsverträgliche DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, z.B. Hydroxychloroquin, Sulfasalazin + Folsäure, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Colchicin) ersetzt werden (12).

Die Krankheitsaktivität einer RA sollte bei geplanter Schwangerschaft durch Intensivierung der Therapie reduziert werden. Das Malformationsrisiko von TNF $\alpha$ -Hemmern ist im 1. Trimester nicht

erhöht, im 2. und 3. Trimester kann das Fusionsprotein (Etanercept) und noch besser das PEGylierte Fab-Fragment (Certolizumab) wegen des geringeren plazentaren Transfers gegeben werden, die kompletten monoklonalen Antikörper (Infliximab, Adalimumab) sollten nur bis zur 20. SS-Woche eingesetzt werden.

Eine geringe Aktivität der RA vor Konzeption bei niedrigen Autoantikörpern geht mit einer Reduktion der Aktivität während der Schwangerschaft einher. Bei aktiver Erkrankung findet man eine geringfügige Verminderung des Geburtsgewichts und eine etwas häufigere Frühgeburtlichkeit. Das erhöhte Frühgeburtsrisiko wird meist durch eine Corticosteroid-Therapie begünstigt. Eindeutige Daten zu Präeklampsie bei RA gibt es nicht, retrospektive Daten zeigen eine leichte Erhöhung der Präeklampsierate (13), prospektive Daten konnten dies bisher nicht bestätigen.

Postpartal nimmt die Aktivität bei RA im Allgemeinen wieder zu. Während der Stillzeit können zur antirheumatischen Therapie (Malariamedikamente, Sulfasalazin, Prednison, IVIG und NSAID (nicht-selektive und Celecoxib) und TNF $\alpha$ -Hemmer (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) eingesetzt werden, am günstigsten ist Certolizumab, das nur gering in die Muttermilch übertritt und für das die Datenlage bezüglich Stillzeit am besten ist (12).

#### Literatur:

1. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22:1155-72
2. Beer AM et al. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on Cimicifuga racemosa's Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:860602
3. Gralow JR et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11 Suppl 3:S1-50
4. Brufsky AM et al. Final 5-Year Results of Z-FAST Trial. Adjuvant Zoledronic Acid Maintains Bone Mass in Postmenopausal Breast Cancer Patients Receiving Letrozole. *Cancer*. 2012;118:1192-201
5. Gnant M et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSC-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386: 433-443
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353-1361
7. Stott DJ et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534-44
8. Razvi S et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 28:811-7
9. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression\*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015, zuletzt eingesehen am 20.3.2018
10. Freeman MP et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: a preliminary open trial. *Menopause*. 2011;18:279-84
11. Hallahan B et al. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2016;209:192-201
12. Skorpens CG et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810
13. Skomsvoll JF et al. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:490-5
14. Fischer-Betz R et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology* 2013;52:1070-6

Auch bei einem SLE sollten vor einer Schwangerschaft die teratogenen Medikamente ersetzt werden. Ein Wechsel beinhaltet immer ein erhöhtes Schubrisiko, ein Wechsel von Mycophenolat mofetil auf Azathioprin geht mit einem nur geringen Schubrisiko einher, renale Schübe wurden nicht beobachtet (14). Liegt neben dem SLE ein APS und eine Thromboseanamnese vor, wird über die gesamte Zeit Hydroxychloroquin beibehalten, schon bei Schwangerschaftswunsch wird niedrig dosiertes Aspirin (bis post partum) gegeben, Marcumar® wird nach Konzeption durch niedermolekulares Heparin ersetzt und post partum wieder eingesetzt. SLE-Patientinnen mit entsprechenden Schwangerschaftsmorbiditäten, die kein Marcumar® erhalten, werden ebenso behandelt. Heparin wird nach Konzeption in prophylaktischer Dosierung gegeben, kombiniert mit niedrig dosiertem Aspirin. Der Einsatz dieser Medikamente und eine inaktive Erkrankung für 4-6 Monate vor Konzeption sind gute Voraussetzungen für einen günstigen Verlauf der Schwangerschaft. Auch bei SLE-Patientinnen kann sich die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und post partum ändern.

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: 14th Women's Health Kongress am 18. Januar 2018 in Zürich