

Expertenbrief No 51

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Nicht-hormonelle Therapie von menopausalen Hitzewallungen

Vernehmlassung: - Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
- Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie

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

1 Einleitung

Hitzewallungen zählen zu den häufigsten Beschwerden in den Wechseljahren. Neben der konventionellen Menopausalen Hormontherapie (MHT) (Expertenbrief No. 42) stehen Therapieansätze aus dem Bereich der Komplementärmedizin sowie der nicht-hormonellen Pharmakotherapie zur Verfügung [1, 2]. Zielgruppen sind einerseits Frauen, die keine MHT möchten, und andererseits Frauen, für die eine MHT kontraindiziert ist wie z.B. an Brustkrebs erkrankte Frauen. Bei der Anwendung der folgenden Statements ist zu beachten, dass eine signifikante Reduktion von Hitzewallungen nicht gleichbedeutend mit Symptomfreiheit ist. Weil die Therapie von Hitzewallungen bei Frauen nach Brustkrebsdiagnose eine besondere Herausforderung darstellt, wird die Evidenzlage bei diesen Frauen separat aufgeführt.

Evidenz-
Level

2 Lebensstilintervention

Abkühlungstechniken wie z.B. Bekleidung in Schichten (Zwiebelschalentechnik), Nutzung von Fächern, Ventilatoren, kaltem Wasser, Kühlaggregat unter Kopfkissen, Senkung der Raumtemperatur; keine klinischen Studien

IV

Vermeidung von Triggern wie z.B. Alkohol und scharfe/heisse Speisen/Getränke; keine klinischen Studien
Sport hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

IV

Yoga hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

la

Eine Gewichtsabnahme (mind. 10% des Ausgangsgewichts) ist (nach 1-2 Jahren) mit einer Reduktion bzw. Sistieren von Hitzewallungen verbunden [3]. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs [4].

la

lb

3 Komplementärmedizin

3.1 Kognitive Verhaltenstherapie

Kernaussage: Eine kognitive Verhaltenstherapie reduziert signifikant Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.

lb

3.2 Körper-Geist-Techniken (Mind-Body-Medizin)

Achtsamkeitszentriertes Stressmanagement (mindfulness-based stress reduction) reduziert nicht-signifikant die Intensität von und subjektive Beeinträchtigung durch Hitzewallungen.

lb

Atemtechnik (paced respiration) hat keinen Einfluss auf die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen.

lb

Entspannungsübungen (relaxation) sind ungenügend wirksam bei Hitzewallungen.

la

Hypnose reduziert signifikant die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.

lb

3.3 Isoflavone (Phytoöstrogene)

Kernaussage: Soja-Isoflavone können Hitzewallungen reduzieren [5]. Es werden 50-60 mg Isoflavone/Tag [6] oder mind. 30 mg Genistein/Tag [7] empfohlen.

la

Isoflavone sind nicht-steroidale Phyto-SERMs, die präferenziell an den Östrogenrezeptor Beta binden. Soja ist die Hauptquelle von Isoflavonen. Hauptvertreter sind Genistein, Daidzein, Glyzitein, Biochanin A und Formononetin. Daidzein wird nur von etwa einem Drittel der Frauen durch die intestinale Bakterienflora zu Equol (biologisch aktivem Isomer S(-)-Equol und biologisch inaktivem Isomer R(+)-Equol) metabolisiert. Es wurden mindestens vier Metaanalyse und systematische Reviews mit unterschiedlichen Schlussfolgerungen publiziert [2, 5, 7-9]. Vier von fünf Metaanalysen zeigten keine signifikante Überlegenheit von Soja-Isoflavonen im Vergleich zu Plazebo im Hinblick zur Wirksamkeit bei Hitzewallungen. Soja-Isoflavone haben keinen Einfluss auf Hitzewallungen bei Frauen mit Brustkrebs (n=4 RCT). Die Sicherheit von Isoflavonen bei an Brustkrebs erkrankten Frauen ist unzureichend untersucht.

lb

3.4 Phytotherapeutika und Mikronährstoffe

Kernaussagen: Extrakte aus dem Rhizom der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) reduzieren im Vergleich zu Placebo signifikant Hitzewallungen in der Peri- und Postmenopause [2].

lb

Extrakte aus dem Rhizom der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) reduzieren signifikant Hitzewallungen bei prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs (unter Tamoxifen-Therapie) [10].

lb

Yamswurzelextraktcreme (*Dioscorea villosa*) hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

lb

Dong Quai (4.5 g/Tag) hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

lb

Nachtkerzensamenöl (*Oenothera biennis*; 500 mg/Tag) hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

lb

Leinsamen-Extrakt (1 g/Tag) oder Leinsamen im Brot (25 g/Tag) hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

lb

Ginsengwurzelextrakte (*Panax ginseng*) haben keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

lb

Hopfenzapfen-Extrakte (*Humulus lupulus*; 100 bzw. 250 mcg 8-Prenylaringenin/Tag) hat keinen Einfluss auf Hitzewallungen.

lb

Maca-Knollen (*Lepidium meyenii*) reduzieren Hitzewallungen; allerdings ist die Studienlage zu heterogen für eine finale Beurteilung.

lb

Omega-3-Fettsäuren (1100 mg EPA/Tag + 150 mg DHA/Tag) reduzieren Hitzewallungen; allerdings ist die Studienlage zu heterogen für eine finale Beurteilung.

lb

Die Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) zählt zu den am häufigsten verwendeten Phytotherapeutika zur Behandlung von menopausalen Hitzewallungen. Als Wirkmechanismen werden SERM-ähnliche, antioxidative, anti-inflammatorische und serotonerge Effekte diskutiert [11]. Eine Cochrane Analyse zeigte keinen Unterschied bzgl. Reduktion von Hitzewallungen beim Vergleich zu Placebo [12]. Allerdings wurde z.B. nicht nach Indikation, Dosierung und behördlicher Regulierung (Arzneimittel, Nahrungsergänzung) adjustiert. RCT, die die Anforderungen der FDA und EMA erfüllen, zeigten mehrheitlich eine signifikante Reduktion von Hitzewallungen bei gesunden peri- und postmenopausalen Frauen (n=8 PK-RCT) [2] und bei an Brustkrebs erkrankten prämenopausalen, mit Tamoxifen behandelten Frauen (n=1 RCT) [10]. Soweit bekannt, ist die Gabe von Traubensilberkerze bei an Brustkrebs erkrankten Frauen nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert.

Weitere bei Hitzewallungen eingesetzte orale Phytotherapeutika sind Yamswurzel (*Dioscorea villosa*) (n=1 PK-RCT) [13], Dong Quai (*Angelica sinensis*) (n=1 PK-RCT) [14], Nachtkerzenöl (*Oenothera biennis*) (n=2 PK-RCT) [15, 16], Leinsamen (*Linum usitatissimum*) (n=2 PK-RCT) [17, 18], Ginseng (*Panax ginseng*) (n=4 PK-RCT) [19], Hopfen (*Humulus lupulus*) (n=3 PK-RCT) [20, 21, 22], (Maca *Lepidium meyenii*) (n=4 PK-RCT) [23], Omega-3-Fettsäuren (n=2 PK-RCT) [24, 25], Kiefernextrakt (n=1 PK-RCT) [26] und ein Sibirischer Rhabarber-Extrakt ERr 731 (*Rheum rhaponticum*) (n=2 PK-RCT) [27, 28].

3.5 Akupunktur

Kernaussage: Akupunktur kann zur Therapie von Hitzewallungen empfohlen werden.

la

Akupunktur ist Teil der Traditionellen Chinesischen Medizin. In einem systematischen Review und einer Metaanalyse von 16 RCT war Akupunktur weniger wirksam als eine MHT, einer Schein-Akupunktur nicht überlegen, aber signifikant wirksamer als keine Therapie (Kontrollen) [29]. Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam eine Metaanalyse von 12 RCT, die eine signifikante Reduktion der Häufigkeit und Intensität von menopausalen Hitzewallungen zeigte [30]. Bei Frauen mit Brustkrebs konnte eine Metaanalyse von 12 Studien keine signifikante Reduktion von Hitzewallungen nachweisen [31]. Allerdings war Akupunktur in einem systematischen Review bei Krebserkrankten mit einer signifikanten Verbesserung von Fatigue, Schlafstörungen, Schmerzen und der Lebensqualität verbunden [32].

3.6 Ganglion Stellatum Blockade

Kernaussage: Eine Ganglion Stellatum Blockade reduziert möglicherweise Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.

II

Bei der Ganglion Stellatum Blockade wird durch einen Schmerztherapeuten/Anästhesisten ein Lokalanästhetikum (z. B. Bupivacain) auf Höhe C6 unter sonografischer Kontrolle injiziert. Der Wirkmechanismus bei Hitzewallungen ist unklar. Nebenwirkungen (Blutung, Krampfanfall) sind sehr selten. In vier unkontrollierten, open-label Studien nahmen Hitzewallungen nach einer einmaligen Ganglion Stellatum Blockade um 45 – 90% während 6 Wochen bis einige Monate ab [33-36]. Eine RCT zeigte zwar keinen Effekt auf die gesamthafte Frequenz von Hitzewallungen, jedoch eine signifikante Reduktion von moderaten bis sehr schweren Hitzewallungen (Frequenz+Intensität) im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe [37]. In einem Review zu Frauen mit Brustkrebs wurde in fünf unkontrollierten Studien und einer RCT eine Reduktion von Hitzewallungen um 34-52% beschrieben [38].

4 Nicht-hormonelle Pharmakotherapie

4.1 Antidepressiva

Kernaussage: SSRI und SNRI reduzieren im Vergleich zu Placebo signifikant Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.

la

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) wie Paroxetin sowie selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) wie (Des-)Venlafaxin reduzieren signifikant menopausale Hitzewallungen bei gesunden [39] und an Brustkrebs erkrankten Frauen [40]. Die Startdosis beträgt bei Paroxetin 10 mg/Tag (Ziel 10-20 mg/Tag) und bei Venlafaxin 37.5 mg/Tag (Ziel 37.5–150 mg/Tag). Der Wirkungseintritt liegt innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen. Mögliche dosisabhängige Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Schlafstörung, Übelkeit, Kopfschmerz und Benommenheit, welche häufig nach 1-2 Wochen regredient sind. Suizidale Gedanken innerhalb der ersten Monate sind selten. Möglicherweise ist das Frakturrisiko erhöht [41]. Vorsicht ist geboten bei bipolarer Erkrankung, unkontrollierter Epilepsie, Leber- oder Niereninsuffizienz, schlecht eingestelltem Hypertonus sowie Ko-Medikation mit anderen SSRI oder SNRI. Zu den Kontraindikationen zählen anamnestisch neuroleptisches oder Serotonin Syndrom und bestimmte Ko-Medikationen wie MAO-Hemmer. Bei Frauen nach Brustkrebs, die mit Tamoxifen behandelt werden, sollte aufgrund einer möglichen Hemmung des Enzyms CYP2D6 und Reduktion der Wirkung von Tamoxifen auf die Gabe des SSRI Paroxetin verzichtet und stattdessen (Des-)Venlafaxin (SNRI) gegeben werden [2, 42, 43].

4.2 Antikonvulsiva

Kernaussage: Gabapentin und Pregabalin reduzieren im Vergleich zu Placebo signifikant Hitzewallungen. Dies gilt auch für Frauen mit Brustkrebs.

la

Die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin reduzieren signifikant menopausale Hitzewallungen bei gesunden [44] und an Brustkrebs erkrankten Frauen [45]. Die Startdosis beträgt bei Gabapentin 0-0-0-300 mg/Tag, welche sukzessive nach 3 Tagen auf 0-0-0-600 mg/Tag, dann 300-0-0-600 mg/Tag gesteigert werden kann (Ziel 900–2400 mg/Tag). Die Startdosis von Pregabalin beträgt 0-0-0-50 mg/Tag (Ziel 150–300 mg/Tag). Mögliche dosisabhängige Nebenwirkungen sind Benommenheit, Kopfschmerz (oft selbst-limitierend nach 2-4 Wochen) und suizidale Gedanken [42].

4.3 Antihypertensiva

Kernaussage: Clonidin senkt Hitzewallungen signifikant im Vergleich zu Placebo.

la

Clonidin ist ein zentral wirksamer alpha-2-adrenerger Agonist, welcher menopausale Hitzewallungen stärker als Placebo senkt [42, 43, 46, 47]. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation und Mundtrockenheit wird es selten eingesetzt.

5 Empfehlungen für die Praxis [42]

- Die Patientin sollte darauf hingewiesen werden, dass ein Therapieerfolg nicht automatisch Symptomfreiheit bedeutet. Ziel ist v.a. die Reduktion der Frequenz und Intensität von Hitzewallungen. In den meisten Studien wird ein hoher Placeboeffekt von bis zu 50% beobachtet.
- Die meisten Studien zur Komplementärmedizin und nicht-hormonellen Pharmakotherapie wurden nur über einen kurzen Zeitraum (meistens 8-24 Wochen, max. 1 Jahr) durchgeführt, so dass Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit fehlen.
- Der Einsatz von nicht-hormonellen Pharmakotherapien unterliegt dem off-label-use.
- Alle nicht-hormonellen Pharmakotherapien sollten mit der niedrigsten Dosierung beginnen und dann nach Bedarf hoch-titriert werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden/minimieren.
- Alle nicht-hormonellen Pharmakotherapien sollten zur Vermeidung von Entzugserscheinungen über 1-2 Wochen ausgeschlichen werden.
- Die Entscheidung für oder gegen einen nicht-hormonellen Therapieansatz richtet sich nach Anamnese, Ko-Medikation, gewünschten Zusatznutzen und Präferenz der Patientin.
- Die gewählte Therapie sollte regelmässig überprüft werden, z. B. initial nach 3 Monaten, dann alle 6-12 Monate.
- Die beschriebenen Modalitäten betreffen nur die Therapie von Hitzewallungen und bieten keinerlei Schutz vor anderen Langzeitfolgen des Östrogenmangels wie Osteoporose und urogenitaler Atrophie.
- Bei Frauen mit Brustkrebs stehen alle genannten Therapieoptionen bis auf Isoflavone (ungenügende Daten zur Sicherheit nach Brustkrebs) und SSRI bei gleichzeitiger Tamoxifentherapie (pharmakologische Interaktion) zur Verfügung.

6 Referenzen

Bei den Autorinnen

Datum: 23.08.2017

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<p>Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen</p> <p>Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung</p> <p>IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung</p> <p>IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie</p> <p>III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien</p> <p>IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute</p>	<p>A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)</p> <p>B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)</p> <p>C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)</p> <p>Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt</p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p>

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen: Bei den Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten:

Petra Stute:

MSD: Advisory Board

Kade Besins: Vortragstätigkeit, Advisory Board, Forschungsgrant

Zeller Max&Söhne: Vortragstätigkeit, Advisory Board, Forschungsgrant

Schaper&Brümmer: Forschungsgrant

Medinova: Forschungsgrant

Schaer Pharma: Vortragstätigkeit, Forschungsgrant

Mylan: Schreiben einer Broschüre für Ärzte

Jenapharm: Vortragstätigkeit

Vifor: Vortragstätigkeit

Dr. Wolff: Vortragstätigkeit, Forschung (Leiterin der Klinischen Prüfung und Studienzentrum)

Regula Bürki: keine Interessenkonflikte

Verena Geissbühler: keine Interessenkonflikte

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.