



Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Geburtshilfe und Gynäkologie, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

Die Rolle von vaginalem DHEA bei der Behandlung des genitourinären Syndroms der Menopause

Einführung

Der Begriff genitourinäres Syndrom der Wechseljahre (GSM) beschreibt die hypoöstrogenen Veränderungen im Bereich der Vulva und der Harnblase, die bei Frauen in den Wechseljahren auftreten [1]. GSM-Symptome können genitale Symptome (Trockenheit, Brennen, Reizung), sexuelle Symptome (mangelnde Lubrikation, Unbehagen oder Schmerzen, beeinträchtigte sexuelle Funktion) und urologische Symptome (Harndrang, Dysurie, wiederkehrende Harnwegsinfektionen) umfassen [2]. Symptome im Zusammenhang mit GSM sind weit verbreitet und betreffen bis zu 84% der postmenopausalen Frauen [3]. Eine internationale Studie, an der mehr als 4000 Frauen in den Wechseljahren teilnahmen, berichtete über eine verminderte Lebensqualität bei 52% der Frauen mit symptomatischem GSM [4]. Eine kürzlich durchgeführte Fall-Kontroll-Studie, die eine halbe Million Frauen umfasste, ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für Depressionen und Angstzustände bei Frauen mit symptomatischem GSM im Vergleich zu Frauen ohne GSM [5]. Im Gegensatz zu vasomotorischen Symptomen, die mit der Zeit abnehmen, bleiben die GSM-Symptome, wenn sie unbehandelt bleiben, bestehen oder verschlimmern sich sogar bei anhaltendem hypoöstrogenem Zustand. Trotz der negativen Auswirkungen, die GSM auf das Leben von Frauen haben kann, bleiben viele Frauen unbehandelt.

Die Ziele eines interdisziplinären Konsensmeetings in der Schweiz 2020 waren daher 1) die Aktualisierung der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die GSM-Behandlung und 2) die Bereitstellung von Instrumenten zur Unterstützung der täglichen klinischen Praxis. Zu diesen Instrumenten gehören a) ein Algorithmus für die Behandlung von GSM (personalisierte Medizin), b) ein Kommunikationsinstrument für vaginales DHEA und c) ein Kommunikationsinstrument zur Erklärung der Diskrepanz zwischen den behördlichen Kennzeichnungen und den aktuellen wissenschaftlichen Daten.

Östrogene für die GSM-Behandlung

Gemäß den internationalen Leitlinien [3] umfasst die Erstlinientherapie für Frauen mit symptomatischer Vaginalatrophie/GSM nichthormonelle Gleitmittel beim Geschlechtsverkehr und, falls angezeigt, die regelmäßige Anwendung von lang wirkenden vaginalen Feuchtigkeitscremes. Bei symptomatischen Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Vaginalatrophie und bei Frauen mit leichter Vaginalatrophie, die nicht auf Gleitmittel und Feuchtigkeitscremes ansprechen, können vaginales DHEA (Prasteron; siehe Abschn. *Vaginales DHEA zur GSM-Behandlung*), der orale selektive Östrogenrezeptor-modulator (SERM) Ospemifen ([6]; in der Schweiz nicht erhältlich) und eine Östrogen-therapie entweder vaginal in

niedriger Dosis oder systemisch empfohlen werden. Niedrig dosiertes vaginales Östrogen wird bevorzugt, wenn die vaginale Atrophie das einzige Symptom der Menopause ist. Bei Frauen, die eine systemische Östrogen-therapie gegen andere Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen erhalten, kann eine niedrig dosierte vaginale Östrogen-therapie hinzugefügt werden, wenn die Linderung der atrophischen Symptome nicht ausreicht.

International gibt es verschiedene vaginale Östrogenpräparate, die entweder Östradiol (E2), Östriol (E3) oder konjugierte equine Östrogene (CEE) enthalten. **Tab. 1** gibt einen Überblick über die vom Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) zugelassenen vaginalen Östrogenprodukte. Ein Gestagen zum Schutz der Gebärmutter-schleimhaut ist im Allgemeinen nicht angezeigt, wenn niedrig dosierte vaginale Östrogene bei symptomatischem GSM verabreicht werden. Es liegen jedoch keine Daten zur Sicherheit der Gebärmutter-schleimhaut bei einer Anwendung von mehr als einem Jahr vor. Aufgrund von Beobachtungsdaten zur Sicherheit können vaginale Östrogene jedoch so lange wie nötig angewendet werden [3]. Vaginalöstrogene können als Creme, Gel, Zäpfchen und Tabletten in den ersten zwei bis drei Wochen täglich, danach zweimal wöchentlich angewendet werden, während der Vaginalring einmal alle drei Monate angewendet wird. Sie alle haben ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil [7]. Bei etwa 12–15% der Frauen treten

Tab. 1 Vom Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) zugelassene vaginale Östrogenprodukte

Östrogentyp	Handelsname	Applikationsform
Östriol	Oestro-Gynaedron®	Creme
Östriol	BLISSEL®	Gel
Östriol	Gynoflor®	Tablette
Östriol	Kadefemin® Östriol Ovula 0,03 mg	Suppositorium
Östriol	Ovestin® Ovula	Suppositorium
Östradiol	Vagifem® 10 µg Vagirux® 10 µg	Tablette
Östradiol	Estring®	Ring (in der Schweiz ausser Handel)

Die Behandlungen wurden erstens nach Östrogentyp (alle Östriol, alle Östradiol) und zweitens nach Anwendungsform (Creme, Gel, Ring) innerhalb des Typs geordnet

jedoch trotz vaginaler Östrogenbehandlung weiterhin GSM-Symptome auf [7].

Vaginales DHEA zur GSM-Behandlung

In den letzten Jahren sind zusätzliche GSM-Behandlungsoptionen verfügbar geworden, darunter die vaginale Lasertherapie ([8]; in der Schweiz verfügbar, aber nicht von den Krankenkassen übernommen) und vaginales Prasteron (Dehydroepiandrosteron [DHEA], 2020 von Swissmedic zugelassen).

DHEA ist ein Prohormon, das von den Nebennieren produziert wird. DHEA wird zu Androgenen (Androstendion [AD], Testosteron [T]) metabolisiert und dann zu Östrogenen (Östron [E1], E2) aromatisiert. Während der reproduktiven Lebensphase sind die DHEA(-Sulfat)-Serumspiegel viel höher als die T- und E2-Serumspiegel. Während des reproduktiven Alterns nimmt die DHEA- und T-Bildung ab, was dazu führt, dass die Serumspiegel um die Menopause herum um 50% niedriger sind als im jungen Erwachsenenalter [9]. Die Entwicklung von vaginalem DHEA zur Behandlung von GSM begann vor fast 20 Jahren. **Tab. 2** gibt einen Überblick über relevante klinische Studien, die mit vaginalen DHEA-Ovula (Zäpfchen/Pessare) durchgeführt wurden [10–31]. Im Jahr 2016 wurde vaginales DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag von der FDA zugelassen (Handelsname Intrarosa®). Im Jahr 2020 wurde vaginales DHEA zu 6,5 mg/Tag auch von Swissmedic zugelassen.

Vaginales DHEA unterscheidet sich in einigen Aspekten von vaginalen Östrogenen. Basierend auf dem Konzept der Intrakrinologie [33] gelangt ein inaktives Prohormon in die Zellen der peripheren Zielorgane, wo es durch intrazellulär lokalisierte Enzyme in ein aktives Hormon umgewandelt wird. Somit übt das aktive Hormon seine Wirkung nur innerhalb der Zelle aus, nicht aber systemisch, da es in denselben Zellen inaktiviert wird. Dies minimiert die Veränderungen des Serumsexualsteroidspiegels nach täglicher vaginaler DHEA-Anwendung [13, 29]. Ebenso wurden nach einem Jahr täglicher vaginaler Anwendung von 6,5 mg DHEA keine endometrialen Veränderungen festgestellt [31]. Die häufigste in klinischen Studien mit vaginalem DHEA gemeldete Nebenwirkung war Scheidenausfluss (9,9% der Patientinnen [31]). Die Wirksamkeit von vaginalem DHEA auf die Symptome von Dyspareunie und vaginaler Trockenheit sowie auf drei Indikatoren der vaginalen Gesundheit (vaginaler pH-Wert und Prozentsatz der parabasalen und oberflächlichen Zellen) wurde in zwei entscheidenden 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien nachgewiesen [31]. Darüber hinaus wurde bei Frauen, die an GSM leiden, eine Verbesserung der sexuellen Funktion in allen FSFI-Bereichen (Female Sexual Function Index [FSFI]) bei vaginaler DHEA-Anwendung nachgewiesen [25]. Auf den ersten Blick mag dies ein überraschender Befund sein, da die Serumspiegel von Sexualsteroiden bei postmenopausalen Frauen im Normalbereich liegen und das Gehirn somit z. B. nicht den für diese Bevölkerungsgruppe

supraphysiologischen Androgenspiegeln ausgesetzt ist. Höchstwahrscheinlich wird sie nicht durch endokrine Mechanismen vermittelt. Im Gegensatz zu vaginalen Östrogenen hat vaginales DHEA nicht nur eine positive Wirkung auf das Vaginalepithel, sondern auch auf die darunter liegenden Zellschichten. So wurde bei oophorektomierten Ratten festgestellt, dass vaginales DHEA die Dichte der Nervenfasern in der Lamina propria und die Dichte der sympathischen Fasern in der Muscularis erhöht [34]. Die sympathischen Fasern lösen rhythmische Kontraktionen der Vaginalwand (Orgasmus) sowie eine Dehnung und Erweiterung der Vagina aus.

Natürlich gibt es, wie bei allen GSM-Behandlungsoptionen, Bedingungen, unter denen vaginales DHEA nicht die erste Wahl für eine Patientin sein wird. Wenn z. B. andere Wechseljahresbeschwerden vorliegen, die eine systemische Hormontherapie der Wechseljahre (HRT) erfordern, ist eine zusätzliche vaginale Therapie möglicherweise nicht notwendig. Bei Frauen, bei denen urologische GSM-Symptome im Vordergrund stehen, sollte eine vaginale Östrogentherapie gewählt werden, die speziell bei z. B. Harninkontinenz, überaktiver Blase oder wiederkehrenden Harnwegsinfektionen untersucht wurde. Je nach Präferenz der Patientin in Bezug auf Formulierung und Dosierung können auch andere Optionen bevorzugt werden. Manche Frauen sind beispielsweise froh, ein Produkt täglich anwenden zu können (weil sie es sich besser merken können), während andere die Vorstellung, jeden Tag etwas in die Vagina zu applizieren, nicht mögen. Bei Überlebenden von Brustkrebs (BC) gibt es international unterschiedliche Empfehlungen. In Europa und der Schweiz beispielsweise ist vaginales DHEA bei BC-Überlebenden kontraindiziert. Im Gegensatz dazu besagt die American Society of Clinical Oncology, dass vaginales DHEA für Frauen mit aktueller oder früherer Brustkrebserkrankung empfohlen werden kann, die Aromatasehemmer einnehmen und auf die vorherige Behandlung nicht angesprochen haben [35]. Darüber hinaus hat eine retrospektive Kohortenstudie gezeigt, dass vaginales DHEA nicht mit

Hier steht eine Anzeige.



einem erhöhten Risiko des Wiederauftretens von BC in Verbindung gebracht wurde [36]. Ebenso zeigte eine Pilotstudie, dass bei BC-Überlebenden, die mit Aromatasehemmern behandelt wurden, die Serumöstrogenspiegel bei der vaginalen Anwendung von Prasteron nicht ansteigen [37]. Schließlich gibt es in der Packungsbeilage von Intrarosa® in Kanada und den USA keine Kontraindikation für BC-Überlebende.

Genehmigungsverfahren für neue Produkte für die GSM-Behandlung

International sind die Zulassungsverfahren für neue Medikamente unterschiedlich, was zu leicht unterschiedlichen Indikationen für vaginale (Pro-)Hormone zur GSM-Behandlung führt. Vaginales DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg wird täglich mithilfe des mitgelieferten Applikators oder mit den Fingern verabreicht. Im Gegensatz zu vaginalen Östrogenen (Tablette, Creme, Gel, Zäpfchen), bei denen es eine Einleitungsphase und eine anschließende Erhaltungstherapie gibt, wird vaginales DHEA unabhängig von der Behandlungsdauer immer täglich angewendet. Da alle Zulassungsbehörden Sicherheitsdaten (einschließlich Endometriumbiopsien) für mindestens ein Jahr verlangen, erfüllen alle Studien, in denen neue (Pro-)Hormone für die GSM-Behandlung untersucht werden, diese Kriterien – aber nicht mehr. Daher sind die Daten zur Sicherheit der Gebärmutter-schleimhaut in der Regel auf ein Behandlungsjahr beschränkt.

Die größte Herausforderung für die Kommunikation ist jedoch die Diskrepanz zwischen den Forderungen der Zulassungsbehörden (Tab. 3) und den wissenschaftlichen Daten (Tab. 2). In den europäischen Ländern wird DHEA beispielsweise zu Östrogenen verstoffwechselt und wurde daher nach den für Östrogene verwendeten Richtlinien zugelassen. Die Produktkennzeichnung basiert auf Standardvorlagen, die für alle Hormonpräparate verwendet werden, sodass alle potenziellen Risiken, die mit einer langfristigen (!), systemischen (!), oralen (!) kombinierten (!) Östrogen-Gestagen-HRT verbunden sind, in der

J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2022 · 25:87–100 <https://doi.org/10.1007/s41975-022-00247-x>
© Der/die Autor(en) 2022

P. Stute

Die Rolle von vaginalem DHEA bei der Behandlung des genitourinären Syndroms der Menopause

Zusammenfassung

Das genitourinäre Syndrom der Menopause (GSM) hat erhebliche negative Auswirkungen auf das Leben der betroffenen Frauen. Trotz der zunehmenden Zahl von GSM-Behandlungsmöglichkeiten, z. B. nichthormonelle vaginalen Produkte, vaginale Hormone (Östrogene, Dehydroepiandrosteron [DHEA], Prasteron), vaginale Lasertherapie, bleiben jedoch viele Frauen unbehandelt. Ziel eines Schweizer interdisziplinären GSM-Konsenstreffens im Jahr 2020 war es, Instrumente für das GSM-Management in der täglichen Praxis zu entwickeln: 1) einen GSM-Management-Algorithmus (personalisierte

Medizin), 2) ein Kommunikationsinstrument für vaginales DHEA (Arzneimittel-Facts-Box) und 3) ein Kommunikationsinstrument zum Verständnis der Zulassungsbehörden und der Diskrepanz zwischen wissenschaftlichen Daten und Packungsbeilagen. Die Akzeptanz und Anwendbarkeit solcher Tools werden weiter untersucht werden.

Schlüsselwörter

Genitourinäres Syndrom der Menopause · Prasteron · Vaginales Östrogen · Personalisierte Behandlung · Arzneimittel-Facts-Box · Interdisziplinärer Konsens · Vaginale Atrophie

Le rôle de la DHEA vaginale dans le traitement du syndrome génito-urinaire de la ménopause

Résumé

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) a un grand impact négatif sur la vie des femmes affectées. Malgré le nombre croissant des options thérapeutiques contre le SGUM, p. ex. les produits vaginaux non hormonaux, les hormones en application vaginale (œstrogènes, DHEA [prastérone]) et le traitement vaginal par laser, de nombreuses femmes restent non traitées. L'objectif d'une réunion suisse interdisciplinaire de consensus tenue en 2020 sur le SGUM était de développer des outils pour la prise en charge du SGUM dans la situation clinique de tous les jours: 1) un algorithme pour la prise en charge du SGUM (médecine personnalisée),

2) un outil de communication (drugs facts box [boîte de faits sur les médicaments]) concernant la DHEA en application vaginale et 3) un outil de communication pour comprendre les autorités de réglementation des produits thérapeutiques et la divergence entre les données scientifiques et les notices d'emballage. L'acceptation et l'utilisabilité de tels outils continueront à être examinées.

Mots clés

Syndrome génito-urinaire de la ménopause · Prastérone · Œstrogène vaginal · Traitement personnalisé · Drugs facts box · Consensus interdisciplinaire · Atrophie vaginale

Packungsbeilage erwähnt werden mussten, obwohl vaginales DHEA 1) den Serumöstrogenspiegel nicht erhöht (keine systemische Wirkung; [13, 29]) und 2) wissenschaftlich weder mit erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse, Krebs und Demenz in Verbindung gebracht wurde ($n = 1196$ Patientinnen, die 12–52 Wochen lang 6,5 mg Prasteron erhielten; [23]) noch aus Sicherheitsbedenken nach der Markteinführung im Jahr 2017 gemeldet wurden. Auch aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht ist kein Grund bekannt, vaginale (Pro-)Hormone nicht mit einer systemischen HRT zu kombinieren – im Gegenteil: Da viele

Frauen trotz systemischer (ultra-)niedrig dosierter MHT immer noch an GSM leiden, sollten zusätzlich vaginale (Pro-)Hormone angeboten werden. Allerdings gibt es weder Studien, die die Sicherheit der Kombination belegen, noch gibt es Langzeitstudien zur Sicherheit von DHEA.

Praktische Empfehlungen

Aus den oben genannten Informationen ergeben sich drei Hauptfragen für die Patientenberatung in der Praxis. Erstens: Wem sollte welche GSM-Behandlung angeboten werden (personalisierte Me-

Tab. 2 Überblick über klinische Studien, die mit vaginalen DHEA-Ovula durchgeführt wurden

Studienidentifikator und Studientyp	Primäres Studienziel und Einschlusskriterien	Tägliches Dosierungsschema von DHEA-Vaginalovula	Dauer der Studie	Wichtigste Ergebnisse	Auf Studiendaten basierende Papiere
ERC-213 ^a Bioverfügbarkeit Phase I	Bewertung der systemischen Bioverfügbarkeit von DHEA und seinen Metaboliten sowie der Pharmakokinetik von Vaginalzäpfchen mit drei verschiedenen DHEA-Konzentrationen und einem Placebo Postmenopausale Frauen mit Vaginalatrophie	0,0% (0 mg DHEA): n = 10, 0,50% (6,5 mg DHEA): n = 10, 1,0% (13 mg DHEA): n = 10, 1,8% (23,4 mg DHEA): n = 10	7 Tage	DHEA-Vaginalovula sind gut verträglich. Bei der niedrigen Dosis von 6,5 mg DHEA blieben die Serumspiegel von DHEA und seinem Metaboliten im Bereich der Werte, die bei normalen Frauen nach der Menopause gefunden werden. Bei den drei getesteten DHEA-Dosen war der vaginale Reifungswert signifikant erhöht, und der vaginale pH-Wert war von Tag 1 bis Tag 7 signifikant gesunken	Labrie, Cusan et al. 2008 [24] Labrie, Martel et al. 2013 [27] Labrie und Martel 2017 [26]
ERC-210 ^a Wirksamkeit/Sicherheit Phase III	Bestimmung der Dosis-Wirkung von Parametern der Vaginalschleimhaut auf die lokale Wirkung von DHEA Postmenopausale Frauen, die unter mindestens einem mittelschweren bis schweren Symptom der vaginalen Atrophie leiden	0,0% (0 mg DHEA): n = 54, 0,25% (3,25 mg DHEA): n = 54, 0,50% (6,5 mg DHEA): n = 56, 1,0% (13 mg DHEA): n = 54	12 Wochen	Schnelle und effiziente Umkehrung aller Symptome und Anzeichen einer vaginalen Atrophie Signifikante positive Veränderung nach 2 Wochen beim Prozentsatz der parabasalen und oberflächlichen Zellen der Vagina und beim pH-Wert sowie beim lästigsten Symptom der VVA Die zirkulierenden Östrogene und Androgene sowie die Gesamtmataboliten der Androgene, die den Gesamtandrogenpool widerspiegeln, und Östrogen-sulfat, ein Parameter der Gesamtöstrogene, blieben alle innerhalb des bei normalen postmenopausalen Frauen beobachteten Bereichs. Große positive Auswirkungen auf Libido und sexuelle Funktionsstörungen	Labrie, Archer et al. 2009 [16], Labrie, Archer et al. 2009 [17], Labrie, Archer et al. 2009 [18], Labrie, Archer et al. 2010 [19], Labrie 2010 [15] Labrie, Archer et al. 2011 [20], Labrie, Archer et al. 2014 [21], Portman, Labrie et al. 2015 [31], Martel, Labrie et al. 2016 [29], Archer, Labrie et al. 2017 [32], Labrie, Archer et al. 2017 [23]
ERC-231 ^a Wirksamkeit/Sicherheit Phase III PIVOTAL	Bestätigung der Wirksamkeit von intravaginaler DHEA auf die Symptome und Anzeichen von VVA Postmenopausale Frauen mit mäßiger bis schwerer Dyspareunie als störendstem Symptom der VVA	0,0% (0 mg DHEA): n = 81, 0,25% (3,25 mg DHEA): n = 87, 0,5% (6,5 mg DHEA): n = 87	12 Wochen	Klinisch und statistisch signifikante positive Auswirkungen der Behandlung mit täglichem intravaginal 0,50% (6,5 mg) Prasteron auf die vier primären Ziele (Dyspareunie, Prozentsatz parabasaler Zellen, Prozentsatz oberflächlicher Zellen und vaginaler pH-Wert) Hochsignifikante positive Auswirkungen bei der Untersuchung der Vaginalschleimhaut (Vaginalsekret, Farbe, Integrität des Epithels und Dicke des Epithels) Keine klinisch oder biologisch bedeutsame Veränderung der Serumsteroidspiegel	Archer, Labrie et al. 2015 [10], Portman, Labrie et al. 2015 [31], Martel, Labrie et al. 2016 [29], Archer, Labrie et al. 2017 [32], Labrie, Archer et al. 2017 [23]
ERC-238 ^a Wirksamkeit/Sicherheit Phase III PIVOTAL	Bestätigung der Wirksamkeit von intravaginaler DHEA bei mäßigen bis starken (MS) Schmerzen bei sexueller Aktivität (Dyspareunie) als lästigstes Symptom (MBS) von VVA aufgrund der Menopause und Sammlung weiterer Daten über Probandinnen, die intravaginaler DHEA ausgesetzt waren Postmenopausale Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Dyspareunie als MBS VVA	0,0% (0 mg DHEA): n = 182, 0,5% (6,5 mg DHEA): n = 376	12 Wochen	DHEA verbesserte signifikant den vaginalen pH-Wert, die Anzahl der oberflächlichen und basalen/parabasalen Epithelzellen und linderte die MBS-Dyspareunie. Signifikante Verbesserungen wurden auch bei mäßiger bis schwerer vaginaler Trockenheit, Vaginalsekreten, Epithelintegrität, Epitheldicke und Vaginalfarbe sowie bei den sechs Bereichen des FSFI beobachtet. Alle Serumsexualsteroidwerte, die mit DHEA in Zusammenhang stehen, blieben innerhalb der normalen postmenopausalen Werte	Labrie, DeRogatis et al. 2015 [25], Ke, Labrie et al. 2015 [14] Labrie, Montesino et al. 2015 [28] Labrie, Archer et al. 2016 [22], Montesino, Labrie et al. 2016 [30], Martel, Labrie et al. 2016 [29], Archer, Labrie et al. 2017 [32], Labrie, Archer et al. 2017 [23]

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studientyp	Primäres Studienziel und Einschlusskriterien	Tägliches Dosierungsschema von DHEA-Vaginalovula	Dauer der Studie	Wichtigste Ergebnisse	Auf Studiendaten basierende Papiere
ERC-234 ^a Wirksamkeit/Sicherheit Phase III	Bestätigung der Wirksamkeit von intravaginaler DHEA bei vaginaler Trockenheit, einem Symptom der vaginalen Atrophie, bei postmenopausalen Frauen Postmenopausale Frauen mit mäßiger bis schwerer vaginaler Trockenheit als störendstem Symptom der VVA	0,0% (0 mg DHEA); n = 152, 0,25% (3,25 mg DHEA); n = 148, 0,5% (6,5 mg DHEA); n = 150 Täglich für 2 Wochen, gefolgt von zweimal wöchentlich für 10 Wochen	12 Wochen	Statistisch signifikante Auswirkungen auf den Rückgang des Prozentsatzes (%) der parabasalen Zellen, den Anstieg des Prozentsatzes der oberflächlichen Zellen und den Rückgang des vaginalen pH-Werts Die Verbesserung der vaginalen Trockenheit durch MBS erreichte nach 12 Wochen keine statistische Signifikanz (im Vergleich zu Placebo), nachdem die Behandlung 10 Wochen lang zweiwöchentlich erfolgte, nachdem sie 2 Wochen lang täglich verabreicht worden war (Verlust der Wirksamkeit, als das Dosierungsschema nach 2 Wochen von täglich auf zweimal wöchentlich geändert wurde). Keine biologisch bedeutsame Veränderung des Serum-DHEA und seiner wichtigsten Metaboliten, einschließlich Östradiol und Testosteron	Bouchard, Labrie et al. 2015 [11], Portman, Labrie et al. 2015 [31]
ERC-230 ^a Sicherheit Phase III PIVOTAL	Bewertung der langfristigen Sicherheit von intravaginaler Prasteron. Postmenopausale Frauen (nicht hysterektomiert) im Alter zwischen 40 und 75 Jahren	0,5% (6,5 mg DHEA); n = 530	52 Wochen	Prasteron wurde nach intravaginaler Verabreichung in einer Dosis von 0,50% (6,5 mg) pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen gut vertragen. Die einzige arzneimittelbedingte SAR war ein Ausfluss an der Applikationsstelle (Bewertung des Sponsors). Alle Endometriumbiopsieproben zeigten atrophisches oder inaktives Endometrium und bei Frauen ohne Biopsieprobe keine klinisch signifikante Veränderung der Endometriumdicke (bewertet durch TVUS). Fehlen einer bedeutenden systemischen Exposition gegenüber Prasteron und seinen Metaboliten	Labrie, Archer et al. 2015 [25], Ke, Gonthier et al. 2015 [13], Portman, Labrie et al. 2015 [31], Bouchard, Labrie et al. 2016 [12], Martel, Labrie et al. 2016 [29]

AE unerwünschtes Ereignis, DHEA Dehydroepiandrosteron (Prasteron), FSFI Female Sexual Function Index, MBS am meisten störendes Symptom, n Anzahl der eingeschriebenen Patienten, TVUS transvaginaler Ultraschall, VVA vulvovaginale Atrophie
^a Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien (außer ERC-230: „open label“)

dizin)? Zweitens: Wie kann man den tatsächlichen (wissenschaftlichen) Nutzen und die Risiken von vaginalem DHEA kommunizieren (Arzneimittel-Facts-Box)? Drittens: Wie kann die Diskrepanz zwischen wissenschaftlichen Daten und Beipackzetteln kommuniziert werden?

Personalisierte GSM-Behandlung

Die heute in der Schweiz zugelassenen GSM-Behandlungsmöglichkeiten umfassen nichthormonelle Vaginalprodukte (Gleitmittel, Feuchtigkeitscreme, Creme), vaginale Östrogene (Tablette, Gel, Creme, Zäpfchen, Ring), vaginales DHEA (Zäpfchen) bzw. vaginale Lasertherapie. Einige der Vaginalprodukte werden mit einem Applikator geliefert, andere nicht. Vaginales DHEA ist eine geeignete Lösung für alle Frauen nach der Menopause, die unter Dyspareunie, vaginaler Trockenheit und Reizungen/Juckreiz aufgrund von Östrogenmangel leiden. Vaginales DHEA bietet alle Vorteile, die man von lokalen Östrogenbehandlungen erwarten kann, mit dem zusätzlichen Nutzen für die Gesundheit des Urogenitaltrakts, der den Androgenen zugeschrieben wird [38, 39]. Somit ist vaginales DHEA derzeit die einzige zugelassene physiologische Behandlung, die sowohl Östrogen- als auch Androgenmängel, die GSM verursachen, behandelt [3].

Abb. 1a zeigt einen Algorithmus zur Auswahl der „richtigen“ GSM-Behandlung für die einzelne Frau, der jedoch noch erprobt und in der täglichen Praxis umgesetzt werden muss. Dieser Algorithmus umfasst vier Schritte:

1. Erhebung der persönlichen Anamnese (Komorbiditäten, Begleitmedikation)

Die Erhebung der persönlichen Anamnese hilft, andere mögliche Ursachen für GSM-ähnliche Symptome auszuschließen und mögliche Kontraindikationen (Tab. 3) zu bewerten, die von der Gesundheitsbehörde für vaginale (Pro-)Hormonprodukte zugelassen sind.

2. Auswertung früherer GSM-Behandlungserfahrungen (Anzahl der

Tab. 3 Übersicht über die vaginale DHEA-Verordnung zur GSM-Behandlung in ausgewählten Märkten (Stand: März 2021)

Land	Schweiz		Europa		USA		Kanada
	Regulierungsbehörde	Swissmedic	EMA	Endoceutics, S.A.	FDA	Endoceutics, Inc (bei Genehmigung)	Gesundheit Kanada
Jahr der Zulassung	2020	2018	2018	2018	2016	2019	2019
Pharmazeutisches Unternehmen (MAH)	Labatec Pharma SA	Endoceutics, S.A.	Endoceutics, S.A.	Endoceutics, S.A.	Millicent Pharma US (derzeit)	Endoceutics, Inc	Endoceutics, Inc
Anzeige	Lokale Behandlung der vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen	Vulväre und vaginale Atrophie bei postmenopausalen Frauen mit mäßigen bis schweren Symptomen	Vulväre und vaginale Atrophie bei postmenopausalen Frauen mit mäßigen bis schweren Symptomen	Vulväre und vaginale Atrophie bei postmenopausalen Frauen mit mäßigen bis schweren Symptomen	Mäßige bis schwere Dyspareunie, ein Symptom der vulvären und vaginalen Atrophie aufgrund der Menopause	Postmenopausale vulvovaginale Atrophie	Postmenopausale vulvovaginale Atrophie
Kontraindikation	Brustkrebs, Endometriumphyperplasie/-krebs, nicht diagnostizierte abnorme Blutungen, VTE/ATE in der Vorgeschichte, Thrombophilie, Lebererkrankung in der Vorgeschichte mit abnormalen Leberenzymen im Serum, Porphyrie, Schwangerschaft/Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen das Medikament	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen den Hilfsstoff Nicht diagnostizierte genitale Blutungen Bekannt oder vermutete östrogenabhängige bösartige Tumoren (z. B. Endometriumkarzinom) Unbehandelte Endometriumphyperplasie Akute Lebererkrankung oder eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte, solange die Leberfunktionstests nicht wieder normal sind Frühere oder aktuelle VTE (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) Bekannte thrombophile Störungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel) Aktive oder kürzlich aufgetretene ATE-Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt) Porphyrie	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen den Hilfsstoff Nicht diagnostizierte genitale Blutungen Bekannt oder vermutete östrogenabhängige bösartige Tumoren (z. B. Endometriumkarzinom) Unbehandelte Endometriumphyperplasie Akute Lebererkrankung oder eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte, solange die Leberfunktionstests nicht wieder normal sind Frühere oder aktuelle VTE (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) Bekannte thrombophile Störungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel) Aktive oder kürzlich aufgetretene ATE-Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt) Porphyrie	Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen den Hilfsstoff Nicht diagnostizierte abnorme Blutungen im Genitalbereich Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen den Hilfsstoff	Nicht diagnostizierte abnorme Blutungen im Genitalbereich	Nicht diagnostizierte abnorme Blutungen im Genitalbereich	Nicht diagnostizierte abnorme Blutungen im Genitalbereich
Sicherheit (Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise; Auswahl)	Die Metabolisierung von Prasteron führt insbesondere zur Bildung von Östrogenen. Die folgenden Risiken wurden mit systemischer MHT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Intrarosa, wenn die systemische Östrogenexposition innerhalb der normalen postmenopausalen Werte bleibt. Diese Risiken müssen jedoch bei längerer oder wiederholter Anwendung des Arzneimittels berücksichtigt werden. Hyperplasie und Karzinom der Gebärmutterhäut Brustkrebs Eierstockkrebs Abnormaler Pap-Abstrich VTE Koronare Herzkrankheit Ischämischer Schlaganfall	Die Metabolisierung von Prasteron führt insbesondere zur Bildung von Östrogenen. Die folgenden Risiken wurden mit systemischer MHT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Intrarosa, wenn die systemische Östrogenexposition innerhalb der normalen postmenopausalen Werte bleibt. Diese Risiken müssen jedoch bei längerer oder wiederholter Anwendung des Arzneimittels berücksichtigt werden. Hyperplasie und Karzinom der Gebärmutterhäut Brustkrebs Eierstockkrebs Abnormaler Pap-Abstrich VTE Koronare Herzkrankheit Ischämischer Schlaganfall	Prasteron wird in östrogene Verbindungen umgewandelt. Die folgenden Risiken wurden mit systemischer HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Östrogenprodukte zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Östrogenexposition im normalen postmenopausalen Bereich bleibt. Sie sollten jedoch im Falle einer langfristigen oder wiederholten Anwendung dieses Produkts berücksichtigt werden. Hyperplasie und Karzinom der Gebärmutterhäut Brustkrebs Eierstockkrebs Abnormaler Pap-Abstrich VTE Koronare Herzkrankheit/Bluthochdruck Ischämischer Schlaganfall	Prasteron wird in östrogene Verbindungen umgewandelt. Die folgenden Risiken wurden mit systemischer HRT in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für Östrogenprodukte zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Östrogenexposition im normalen postmenopausalen Bereich bleibt. Sie sollten jedoch im Falle einer langfristigen oder wiederholten Anwendung dieses Produkts berücksichtigt werden. Hyperplasie und Karzinom der Gebärmutterhäut Brustkrebs Eierstockkrebs Abnormaler Pap-Abstrich VTE Koronare Herzkrankheit/Bluthochdruck Ischämischer Schlaganfall	Östrogen ist ein Metabolit von Prasteron. Die Verwendung von exogenem Östrogen ist bei Frauen mit einer bekannten oder vermuteten Brustkrebsvorgeschichte kontraindiziert. Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit einer Vorgesichte von Brustkrebs untersucht	Östrogen ist ein Metabolit von Prasteron. Die Verwendung von exogenem Östrogen ist bei Frauen mit einer bekannten oder vermuteten Brustkrebsvorgeschichte kontraindiziert. Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit einer Vorgesichte von Brustkrebs untersucht	Östrogen ist ein Metabolit von Prasteron. Die Verwendung von exogenem Östrogen ist kontraindiziert. Bei Frauen mit einer bekannten Brustkrebsvorgeschichte kontraindiziert. Intrarosa ist bei Frauen mit Brustkrebs in der Vorgesichte nicht untersucht worden

Tab. 3 (Fortsetzung)

Land	Schweiz	Europa	USA	Kanada
Interaktion	Da Intrarosa lokal und in niedrigen Dosen verabreicht wird, sind klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Da DHEA zu Östrogenen metabolisiert wird, wird auf mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln hingewiesen, die Enzyme (CYP450) beeinflussen	x	x	Es wurden keine Wechselwirkungen mit Intrarosa festgestellt
Kostenerstattung durch die Krankenkassen	Erstattet durch Zusatzversicherungen	Erstattet in Teilen des Vereinigten Königreichs	Rückerstattet (privat)	TBD
Andere	Eine Kombinationstherapie von vaginalem DHEA mit systemischer MHT oder vaginalen Östrogenen wird nicht empfohlen (da es keine entsprechenden Studien gibt)	Die gleichzeitige Anwendung mit systemischer MHT (reine Östrogenpräparate oder Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate oder Androgenbehandlung) oder vaginalen Östrogenen ist nicht untersucht worden und wird daher nicht empfohlen	-	-

ATE arterielle Thromboembolie, CYP450 Cytochrom P₄₅₀, DHEA Dehydroepiandrosteron, EMA Europäische Arzneimittelagentur, FDA US Food and Drug Administration, HRT Hormonersatztherapie, MHT menopausale Hormontherapie, UK Vereinigtes Königreich, VTE venöse Thromboembolie

Produkte, Behandlungsdauer, Therapieure, Wirksamkeit, unerwünschte Ereignisse)

Viele Frauen haben bereits andere GSM-Behandlungen ausprobiert. Für die Beratung ist es hilfreich zu wissen, welches Produkt eine Frau zuvor verwendet hat (wie viele?), wie lange sie es/sie verwendet hat (lange genug?), ob sie sich an das Behandlungsschema gemäß der Packungsbeilage gehalten hat (wenn nicht, warum?), wie wirksam die Behandlung(en) war(en) (Symptomreduzierung auf einer Skala von 0 bis 100%) und ob sie irgendwelche Nebenwirkungen hatte (wenn ja, welche?).

3. Quantifizierung des individuellen Behandlungsbedarfs

Obwohl es offensichtlich scheint, dass sich die berichteten GSM-Symptome mit der zu wählenden GSM-Behandlung verbessern sollten, ist es hilfreich, die Symptomintensität sowie die Dringlichkeit und den erwarteten Grad der Symptomlinderung vor Beginn der Behandlung zu quantifizieren. Zu diesem Zweck wurde ein sogenanntes „ICF-Kategorienprofil“ entwickelt, indem die Menopause Rating Scale (MRS-II) mit der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) verknüpft wurde [40]. Zunächst definiert eine Frau ihr globales Ziel (> 12 Monate), ihr mittelfristiges Ziel (< 12 Monate) und ihr kurzfristiges Ziel (3 Monate). Dann kann die Intensität von 11 MRS-II-Items, darunter „sexuelle Probleme“, „Blasenprobleme“ und „Trockenheit der Vagina“, auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet werden (kein Symptom [0 Punkte], leichtes Symptom [1 Punkt], mäßiges Symptom [2 Punkte], schweres Symptom [3 Punkte], sehr schweres Symptom [4 Punkte]). Jedes Symptom wird dann mit einer Zielkategorie (global, mittelfristig, kurzfristig) verknüpft. Schließlich wird das erwartete Ausmaß der Symptomreduzierung auf der MRS-II-5-Punkte-Likert-Skala (0–4 Punkte) definiert. Wenn das Hauptaugenmerk der Patientin nicht auf GSM-Symptomen liegt oder auch andere Wechseljahresbeschwerden einschließt, müssen die zu besprechenden Behand-

Hier steht eine Anzeige.



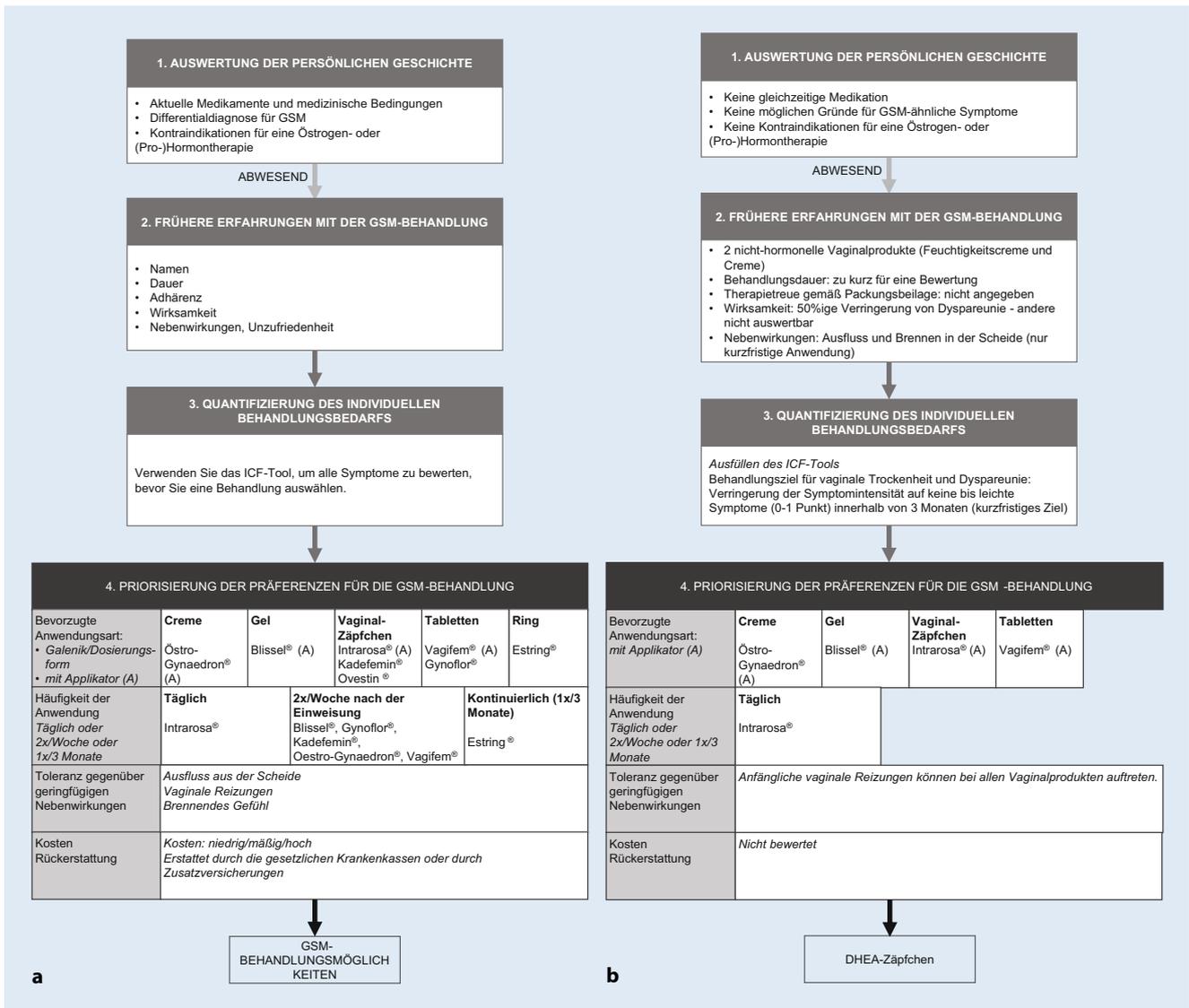


Abb. 1 **a** Algorithmus zur Auswahl der „richtigen“ GSM-Behandlung für die einzelne Frau. **b** Beispielalgorithmus für die Auswahl der „richtigen“ GSM-Behandlung für die einzelne Frau

lungsoptionen natürlich breiter gefasst werden (nicht Teil dieses Algorithmus).

4. Priorisierung der Präferenzen für die zu wählende GSM-Behandlung (Art der Anwendung, Häufigkeit der Anwendung, Bereitschaft, eventuell geringe Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, Kosten).

Die Kenntnis und Priorisierung der Präferenzen der Frau in Bezug auf die zu wählende Behandlung ist von entscheidender Bedeutung, da sie die Akzeptanz der Behandlung und die Therapietreue erhöht, die Kommunikation zwischen Patientin und Arzt verbessert und somit

die Grundlage für eine gemeinsame Entscheidungsfindung bildet.

Beispiel: Eine 57-jährige gesunde Frau nach der Menopause stellt sich mit Wechseljahresbeschwerden, insbesondere GSM, vor (**Abb. 1b**).

Schritt 1: Aufnahme der persönlichen Geschichte

Keine anderen möglichen Gründe für GSM-ähnliche Symptome, keine Co-Medikation, keine Kontraindikationen für vaginale (Pro-)Hormonprodukte.

Schritt 2: Bewertung früherer GSM-Behandlungserfahrungen

Für GSM hat sie bereits zwei nichthormonelle Vaginalprodukte ausprobiert, eine Feuchtigkeitscreme und eine Creme. Beide Behandlungen wurden nur bei Bedarf (vor dem Geschlechtsverkehr) angewendet, da sie den Scheidenausfluss und das Brennen bei der Anwendung nicht mochte (um Geschlechtsverkehr haben zu können, waren diese Nebenwirkungen akzeptabel). Bisher können wir zusammenfassen: Anzahl der vor der Konsultation verwendeten Produkte: 2; Behandlungsdauer: zu kurz für eine Bewertung; Einhaltung der Behandlung gemäß der Packungsbeilage: nicht gegeben; Wirksamkeit der Behandlung: 50 %ige Verringerung der Dyspareunie, andere GSM-



Bewertung									
Globales Ziel GG (>12 Monate): Sich wieder wie die Frau fühlen, die sie einmal war									
Mittelfristiges Ziel MG (<12 Monate): Wiederherstellung der allgemeinen sexuellen Funktion									
Kurzfristiges Ziel SG (3 Monate): Verringerung von Scheidentrockenheit und Dyspareunie									
MRS Artikel	ICF -Kategorien		Problem					Zielbeziehung	Zielwert
			0	1	2	3	4		
Hitzevallungen, Schweißausbrüche	b550	Thermoregulatorische Funktionen	x						0
	b830	Andere Funktionen der Haut	x						0
Herzbeschwerden	b460	Empfindungen im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf- und Atmungsfunktionen	x						0
	b134	Schlaf-Funktion	x						0
Schlafprobleme	b1340	Menge an Schlaf	x						0
	b1341	Beginn des Schlafs	x						0
	b1342	Aufrechterhaltung des Schlafs	x						0
Depressive Stimmung	b152	Emotionale Funktionen (Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, den Tränen nahe, Stimmungsschwankungen)	x						0
	b130	Energie und Antriebsfunktion	x						0
Reizbarkeit	b126	Temperament und Persönlichkeitsfunktion	x						0
	b152	Emotionale Funktionen (Nervosität, innere Anspannung)	x						0
Ängste	b152	Emotionale Funktionen (innere Unruhe, Panikgefühle)	x						0
	b4550	Allgemeine körperliche Ausdauer	x						0
Körperliche und geistige Erschöpfung	b1300	Energieniveau	x						0
	b140	Aufmerksamkeitsfunktion	x						0
	b144	Speicherfunktion	x						0
Sexuelle Probleme	b640	Sexuelle Funktion				x		Mittelfristiges Ziel	1
Blasenprobleme	b620	Funktion des Urinierens	x						0
	b6202	Harnkontinenz	x						0
	b630	Empfindungen im Zusammenhang mit den Harnfunktionen	x						0
	b6200	Urinieren	x						0
Trockenheit der Vagina	b670	Empfindungen im Zusammenhang mit den Genital- und Fortpflanzungsfunktionen					x	Kurzfristiges Ziel	0-1
	b6700	Unbehagen beim Geschlechtsverkehr					x	Kurzfristiges Ziel	0-1
Gelenk- und Muskelbeschwerden	b280	Schmerzempfinden (Muskel)	x						0
	b28016	Schmerzen in den Gelenken	x						0
	b710	Mobilität der Gelenkfunktion	x						0

Abb. 2 ▲ Beispiel für ein kategoriales ICF-Profil. ICF Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit. (Modifiziert nach [40])

Symptome nicht bewertbar; Nebenwirkungen: Scheidenausfluss und Brennen (nur kurzfristige Anwendung).

Schritt 3: Quantifizierung des individuellen Bedarfs an GSM-Behandlung

Ihre Aussagen im „kategorischen ICF-Profil“ lauten wie folgt (Abb. 2): globales Ziel (> 12 Monate): sich wieder wie die Frau fühlen, die sie einmal war, mittelfristiges Ziel (< 12 Monate): die gesamte sexuelle Funktion wiedererlangen, kurzfristiges Ziel (3 Monate): vaginale Trockenheit und Dyspareunie verringern. Die Intensität der „sexuellen Probleme“ wird als schwerwiegend (3 Punkte), die Intensität der vaginalen Trockenheit und Dyspareunie als sehr schwerwiegend (jeweils 4 Punkte) bewertet. Ihr Behandlungsziel für „sexuelle Probleme“ ist es, die Intensität der Symptome innerhalb von 12 Monaten auf leicht (1 Punkt) zu reduzieren (mittelfristiges Ziel). Ihr Behandlungsziel für vaginale Trockenheit und Dyspareunie ist eine Verringerung

der Symptomintensität auf keine bis leichte (0–1 Punkt) innerhalb von 3 Monaten (kurzfristiges Ziel).

Schritt 4: Priorisierung der Präferenzen für die zu wählende GSM-Behandlung

Nachdem sie einen Überblick über die Behandlungsmöglichkeiten gegeben hat, werden ihre GSM-Behandlungspräferenzen wie folgt priorisiert: Applikator bevorzugt (sie berührt sich selbst nicht gerne in der Vagina), tägliche Anwendung (besser zu merken), anfängliche vaginale Reizung ist in Ordnung (aber nicht für immer), niedrige/moderate Kosten. Nimmt man alle Informationen zusammen, ergeben sich folgende GSM-Behandlungsoptionen: vaginales (Pro-)Hormonprodukt > nur Produkte mit Applikatoren: Östriolcreme/-gel, Östradioltablette, DHEA-Zäpfchen > nur Produkt zur täglichen Anwendung: DHEA-Zäpfchen, das die Behandlung der Wahl wird. Bei allen vaginalen Produkten kann eine anfängliche

liche Reizung der Scheide auftreten. Die erste Folgekonsultation wird nach 3 Monaten (kurzfristiges Ziel) angesetzt, um die Behandlung zu bewerten und gegebenenfalls anzupassen.

Merklblatt für vaginales DHEA

Eine Infobox informiert über die Vorteile und Risiken von vaginalem DHEA (Abb. 3).

Frage: Wie viele Frauen sind von Scheidentrockenheit und Dyspareunie betroffen?

Antwort: 4 von 5 Frauen über 40 Jahre klagen über Scheidentrockenheit. Davon klagen 3 von 5 über Dyspareunie [41, 42].

Frage: Reduziert vaginales DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag die Scheidentrockenheit?

Antwort: Wenn 5 Frauen mit mäßiger/schwerer vaginaler Trockenheit 12 Wochen lang mit vaginalem DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag behandelt werden, werden 4 von 5 Frauen weniger

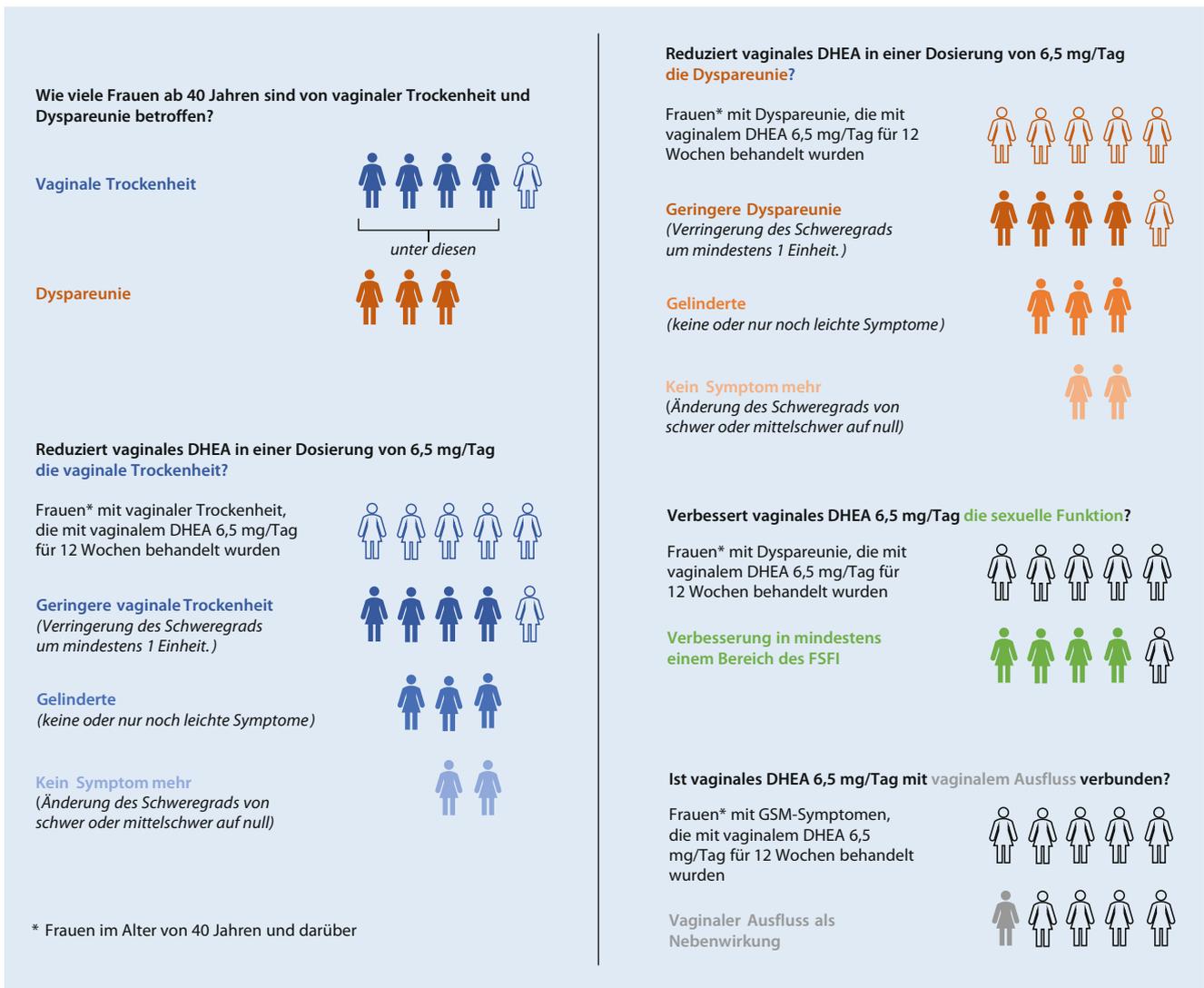


Abb. 3 ▲ Arzneimittelinformation für vaginales DHEA. DHEA Dehydroepiandrosteron, FSFI Female Sexual Function Index, GSM genitourinäres Syndrom der Menopause

vaginale Trockenheit haben (84% Responder, Verringerung des Schweregrads um 1 oder mehr). Von diesen Respondern wird bei 3 Frauen (89%; 75% aller behandelten Patientinnen) die vaginale Trockenheit gelindert (nur noch leichte oder gar keine Symptome mehr), darunter 2 Frauen (48%; 40% aller behandelten Patientinnen), die symptomfrei sein werden [23].

Frage: Verringert vaginales DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag die Dyspareunie?

Antwort: Wenn 5 Frauen mit mäßiger/schwerer Dyspareunie 12 Wochen lang mit vaginalem DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag behandelt werden, werden 4 von 5 Frauen weniger Dyspar-

eunie haben (79% Responder). Von diesen Respondern wird bei 3 Frauen (80%; 63% aller behandelten Patientinnen) die Dyspareunie gelindert (nur noch leichte oder gar keine Symptome mehr), darunter 2 Frauen (36%; 28% aller behandelten Patientinnen), die symptomfrei sein werden [23].

Frage: Verbessert vaginales DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag die sexuelle Funktion (basierend auf den Bereichen des FSFI [Female Sexual Function Index]: Begehren, Erregung, Orgasmus und Schmerzen)?

Antwort: Wenn 5 Frauen mit mäßiger/schwerer Dyspareunie ein Jahr lang mit vaginalem DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag behandelt werden,

erfahren 4 von 5 eine Verbesserung von mindestens einem (von sechs) FSFI-Bereich ($p = 0,0124$ im Vergleich zu Frauen, die ein Placebo verwenden; [19]).

Frage: Ist vaginales DHEA bei 6,5 mg/Tag mit vaginalem Ausfluss verbunden?

Antwort: Wenn 5 Frauen mit GSM-Symptomen 12 Wochen lang mit vaginalem DHEA in einer Dosierung von 6,5 mg/Tag behandelt werden, wird weniger als 1 Frau (10%) vaginalen Ausfluss als Nebenwirkung erfahren [23].

Kommunikationsinstrument zum Verständnis der Regulierungsbehörden

Manchmal gibt es eine große Diskrepanz zwischen den wissenschaftlichen Daten und der Packungsbeilage eines bestimmten Arzneimittels. Es überrascht nicht, dass die Patienten dann dem Rat ihres Arztes misstrauen, wenn sie die Packungsbeilage lesen. Auch für Ärzte ist diese Diskrepanz schwer zu verstehen, und sie können anfangen, dem zu misstrauen, was ihnen von sogenannten „wichtigen Meinungsführern“ gesagt wird. Dieser Abschnitt soll daher einige Unklarheiten beseitigen.

Nach den Leitlinien der Behörden müssen in der Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“ in der Packungsbeilage alle unerwünschten Ereignisse aufgeführt werden, die in klinischen Studien beobachtet wurden und die möglicherweise in einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen (auch wenn es sich dabei um eine subjektive Zuordnung handelt). Im Gegensatz dazu sind die Kriterien für die Kategorie „Vorsichtsmaßnahmen“ weniger klar. Im Allgemeinen sollten hier mögliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erwähnt werden. International sind die Zulassungsverfahren unterschiedlich. Obwohl die zugrunde liegenden wissenschaftlichen Daten dieselben sind, sind die daraus resultierenden Entscheidungen nicht dieselben. So gibt es beispielsweise keinen international anerkannten Algorithmus zur Bewertung von Sicherheitsfragen. Da es also keinen Standard auf regulatorischer Ebene gibt, gibt es auch keinen international akzeptierten Algorithmus für Pharmaunternehmen, um alle Sicherheitsaspekte zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens zu bewerten.

Außerdem sind in einigen Ländern die Historie einer Produktklasse und die „Gleichberechtigung“ wichtig. Wenn zum Beispiel ein vaginales Östrogenprodukt (in viel höherer und möglicherweise systemisch wirkender Dosierung) vor 30 Jahren zugelassen wurde und eine bestimmte Nebenwirkung gemeldet und in die Packungsbeilage aufgenommen wurde, dann muss ein neues vaginales Östrogenprodukt (in viel niedrigerer

Dosierung) dieselben Nebenwirkungen melden, selbst wenn der kausale Zusammenhang für das neue Produkt fraglich ist. In Bezug auf vaginales DHEA wird diese Diskrepanz in den internationalen Zulassungsverfahren deutlich. In den USA und Kanada akzeptierten die Zulassungsbehörden eine Kennzeichnung auf der Grundlage der wissenschaftlichen Daten (Nebenwirkungen), die während der klinischen Studien gewonnen wurden, während die EMA in Europa es vorzog, die gleiche CMDh-HRT-Kennzeichnungsvorlage [43] von (altmodischen) vaginalen Östrogenen beizubehalten, da es keine Head-to-head-Studie gibt, die ein anderes Sicherheitsprofil für vaginales DHEA im Vergleich zu (altmodischen) vaginalen Östrogenen zeigt. Darüber hinaus basiert diese Kennzeichnung nicht auf Erkenntnissen, die mit diesen Vaginalpräparaten gewonnen wurden, sondern auf Ableitungen von oralen systemischen MHT. Da DHEA ein Prohormon ist, wurde es nach Hormonstandards bewertet. Die Schweiz folgt im Wesentlichen dem Entscheid der Europäischen Arzneimittelagentur.

Schlussfolgerung

Das genitourinäre Syndrom der Menopause (GSM) hat einen erheblichen negativen Einfluss auf das Leben der betroffenen Frauen. Die Schweizer GSM-Konsensgruppe identifizierte drei große Herausforderungen im GSM-Management und entwickelte die folgenden Instrumente: 1) GSM-Management-Algorithmus (personalisierte Medizin), 2) Kommunikationstool für vaginales DHEA (Arzneimittel-Facts-Box) und 3) Kommunikationstool zum Verständnis der Zulassungsbehörden. Beide Instrumente müssen jedoch noch getestet und in die tägliche Praxis umgesetzt werden.

Korrespondenzadresse



**Professor Dr. med.
Petra Stute, M.D.**

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Geburtshilfe und Gynäkologie, Inselspital Bern, Friedbühlstr. 19, 3010 Bern, Schweiz
petra.stute@insel.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Stute war Teil eines interdisziplinären Expertengremiums, das von Labatec Pharma SA finanziert wurde. Die Autorin ist allein für den Inhalt und das Verfassen des Artikels verantwortlich.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Portman DJ, Gass ML, P. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference (2014) Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 21(10):1063–1068
2. Kim HK et al (2015) The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J Menopausal Med* 21(2):65–71

3. Das 2020 genitourinäre Syndrom der Menopause Positionserklärung der Nordamerikanischen Menopause Gesellschaft. *Menopause*, 2020. 27(9): p. 976–992.
4. Nappi RE, Kokot-Kierepa M (2010) Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 67(3):233–238
5. Moynour E, Dea K, Derogatis LR, Vekeman F, Dury AY, Labrie F (2020) Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia. *Menopause* 27(2):134–42. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001450>
6. Palacios S (2020) Ospemifene for vulvar and vaginal atrophy: an overview. *Drugs Context* 9:2020-3-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-3-2>
7. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H (2016) Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>
8. Romero-Otero J et al (2020) Laser-Based Devices for Female Genitourinary Indications: Position Statements From the European Society for Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med* 17(5):841–848
9. Lobo RA (2001) Androgene bei postmenopausalen Frauen: Produktion, mögliche Rolle und Ersatzoptionen. *Obstet Gynecol Surv* 56(6):361–376
10. Archer DF et al (2015) Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 22(9):950–963
11. Bouchard C et al (2015) Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 18(4):590–607
12. Bouchard C et al (2016) Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Investig* 25(3):181–190
13. Ke Y et al (2015) Serumsteroidspiegel bleiben während einer 12-monatigen intravaginalen 0,50%igen DHEA-Gabe innerhalb der gleichen normalen postmenopausalen Werte. *Horm Mol Biol Clin Investig* 24(3):117–129
14. Ke Y et al (2015) Serumspiegel von Sexualsteroiden und Metaboliten nach 12 Wochen intravaginaler 0,50%iger DHEA-Verabreichung. *J Steroid Biochem Mol Biol* 154:186–196
15. Labrie F (2010) DHEA, wichtige Quelle von Sexualsteroiden bei Männern und noch mehr bei Frauen. *Prog Brain Res* 182:97–148
16. Labrie F et al (2009) Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 16(5):907–922
17. Labrie F et al (2009) Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 16(5):923–931
18. Labrie F et al (2009) Serumsteroidspiegel während einer 12-wöchigen intravaginalen Dehydroepiandrosteron-Verabreichung. *Menopause* 16(5):897–906
19. Labrie F et al (2010) High internal consistency and efficacy of intravaginal DHEA for vaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 26(7):524–532
20. Labrie F et al (2011) Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 14(2):282–288
21. Labrie F et al (2014) Kein Einfluss von Dyspareunie auf die positive Wirkung von intravaginem Prasteron (Dehydroepiandrosteron, DHEA) auf sexuelle Dysfunktion bei postmenopausalen Frauen. *J Sex Med* 11(7):1766–1785
22. Labrie F et al (2016) Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 23(3):243–256
23. Labrie F et al (2017) Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* 24(11):1246–1256
24. Labrie F et al (2008) Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 111(3–5):178–194
25. Labrie F et al (2015) Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med* 12(12):2401–2412
26. Labrie F, Martel C (2017) A low dose (6,5 mg) of intravaginal DHEA permits a strictly local action while maintaining all serum estrogens or androgens as well as their metabolites within normal values. *Horm Mol Biol Clin Investig* 29(2):39–60
27. Labrie F et al (2013) Intravaginal prasterone (DHEA) provides local action without clinically significant changes in serum concentrations of estrogens or androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 138:359–367
28. Labrie F et al (2015) Influence of treatment of vulvovaginal atrophy with intravaginal prasterone on the male partner. *Climacteric* 18(6):817–825
29. Martel C et al (2016) Serumsteroidkonzentrationen bleiben innerhalb normaler postmenopausaler Werte bei Frauen, die täglich 6,5 mg intravaginales Prasteron für 12 Wochen erhalten. *J Steroid Biochem Mol Biol* 159:142–153
30. Montesino M et al (2016) Evaluation of the acceptability of intravaginal prasterone ovule administration using an applicator. *Gynecol Endocrinol* 32(3):240–245
31. Portman DJ et al (2015) Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 22(12):1289–1295
32. Archer DF, Labrie F et al (2017) Comparison of intravaginal 6.5mg (0.50%) prasterone, 0.3mg conjugated estrogens and 10µg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 174:1–8
33. Labrie F (2019) Intraklinologie und Menopause: die Wissenschaft, die die zellspezifische intrazelluläre Bildung von Östrogenen und Androgenen aus DHEA und ihre streng lokale Wirkung und Inaktivierung in peripheren Geweben beschreibt. *Menopause* 26(2):220–224
34. Pelletier G et al (2012) Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal wall thickness and innervation. *J Sex Med* 9(10):2525–2533
35. Carter J et al (2018) Interventions to address sexual problems in people with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline adaptation of cancer care ontario guideline. *J Clin Oncol* 36(5):492–511
36. Moynour, E., et al., Kein Anstieg der Inzidenz oder des Wiederauftretens von Brustkrebs bei Frauen mit diagnostizierter vulvovaginaler Atrophie (VVA), die mit intravaginalem Prasteron (DHEA) behandelt wurden, auf das Brustkrebsrisiko: Eine retrospektive gematchte Kohortenstudie. 2020: 19th Weltkongress für gynäkologische Endokrinologie.
37. Dury A et al (2020) Serumöstrogenspiegel steigen nach intravaginaler Verabreichung von Prasteron (DHEA) bei Frauen, die mit einem Aromatasehemmer gegen Brustkrebs behandelt werden, nicht an – Ergebnisse einer Pilotstudie. 19th world congress of Gynaecological Endocrinology.
38. Palacios S (2020) Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. *Menopause* 27(11):1336–1342
39. Traish AM et al (2018) Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev* 6(4):558–571
40. Zangger M et al (2018) Linking the menopause rating scale to the International classification of functioning, disability and health—A first step towards the implementation of the EMAS menopause health care model. *Maturitas* 118:15–19
41. Krychman M et al (2017) The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 14(3):425–433
42. Huang AJ et al (2015) 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* 22(2):144–154
43. CMDh, Core Package Leaflet for Produkte für die Hormonersatztherapie basierend auf dem Kern des SmPC HRT Revision 7, Juni 2020. 2020.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.