

# ***Update Menopause EMAS 2019 und NAMS 2018***

Weltkongresse **2019**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***Prof. Dr. Petra  
Stute***

***u<sup>b</sup>***

***u<sup>b</sup>***  
**UNIVERSITÄT  
BERN**



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-  
Frauenklinik*

# Agenda

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



1. DHEA (Prasterone) zur Therapie der postmenopausalen vaginalen Atrophie (VVA)
2. Einfluss der Traubensilberkerze auf Körpergewicht und Stoffwechselfparameter
3. Einfluss von Sojamilch auf vasomotorische Beschwerden
4. Genetische Beratung und Test bei erhöhtem Brust- und Ovarialkarzinomrisiko
5. Vitamin K und Knochengesundheit



## **Prasterone – a novel approach to the treatment of moderate to severe vulvovaginal atrophy / genitourinary syndrome of menopause**

Tim Hillard, UK



- Jede 2. Frau hat in der Postmenopause eine symptomatische vaginale Atrophie (VVA).
- Bisherige Therapie: nicht-hormonale vaginale Präparate, vaginale Östrogene, vaginaler Laser, (SERM)
- Neu: **Intrarosa®** = Prasterone = DHEA 6.5 mg Vaginalsuppositorien
- USA 2017: **Intrarosa®** is indicated for women after menopause to treat moderate to severe pain during sexual intercourse caused by changes in and around the vagina that happen with menopause.
- Europa 2019: **Intrarosa®** is indicated for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women having moderate to severe symptoms.
- **Intrarosa®** wird 2020 in der Schweiz erwartet.



## Wirksamkeit

- 2 12-wöchige Plazebo-kontrollierte RCT an postmenopausalen Frauen mit VVA (objektive + subjektive VVA Zeichen/Symptome).

Labrie F et al., Menopause 2009; Archer DF et al., Menopause 2015

- Phase-III open-label Studie mit vaginalem DHEA 0.5% (6.5 mg) täglich während 52 Wochen an postmenopausalen, nicht-hysterektomierten Frauen mit VVA. Labrie F et al., Maturitas 2015 Bouchard C et al., Horm Mol Biol Clin Invest 2016

## Sicherheit

- Serumsteroidoide Ke Y et al., Horm Mol Biol Clin Invest 2015
- Nebenwirkungen Archer DF et al., J Steroid Biochem Mol Biol 2017
- Endometrium Portman DJ et al., Menopause 2015



## Wirksamkeit

- Signifikante Verbesserung **objektiver** VVA Zeichen und **subjektiver VVA** Symptome nach 12 Wochen Therapie mit DHEA 0.5% (6.5 mg/Tag) (Verbesserung des am meisten störenden Symptoms bei 82.4% der Frauen). Labrie F et al., Menopause 2009
- Scheidentrockenheit und Dyspareunie verbessern sich auch noch nach den ersten 12 Wochen. Labrie F et al., Maturitas 2015
- Verbesserung der **sexuellen Funktion** (Erregung, Libido, Orgasmus, Schmerzen) bei 1-jähriger vaginaler DHEA Therapie.

Sex Bouchard C et al., Horm Mol Biol Clin Invest 2016



## Sicherheit (Nebenwirkungen)

Primary System Organ Class Preferred term <sup>a</sup>	Placebo N = 474 (n (%))	6.5 mg DHEA <sup>b</sup> N = 1196 (n (%))
Number (%) of subjects with at least one TEAE <sup>c</sup>	226 (47.7)	627 (52.4)
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Abdominal pain	14 (3.0)	21 (1.8)
Diarrhoea	8 (1.7)	13 (1.1)
Nausea	14 (3.0)	19 (1.6)
<b>General disorders and administration site complications</b>		
Application site discharge	16 (3.4)	99 (8.3)
Fatigue	6 (1.3)	7 (0.6)
<b>Infections and infestations</b>		
Nasopharyngitis	22 (4.6)	40 (3.3)
Sinusitis	7 (1.5)	19 (1.6)
Urinary tract infection	21 (4.4)	57 (4.8)
<b>Investigations</b>		
Weight increased	6 (1.3)	21 (1.8)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		
Arthralgia	7 (1.5)	15 (1.3)
Back pain	11 (2.3)	15 (1.3)
Pain in extremity	6 (1.3)	8 (0.7)
<b>Nervous system disorders</b>		
Headache	14 (3.0)	35 (2.9)
<b>Reproductive system and breast disorders</b>		
Cervical dysplasia <sup>d</sup>	6 (1.3)	21 (1.8)
Hot flush	13 (2.7)	32 (2.7)
Vaginal discharge	6 (1.3)	19 (1.6)
Vaginal haemorrhage	6 (1.3)	14 (1.2)
Vulvovaginal burning sensation	8 (1.7)	16 (1.3)
Vulvovaginal pruritus	8 (1.7)	17 (1.4)



## Sicherheit

- Keine Veränderung der Serumsterioide in einer Phase-III open-label Studie mit vaginalem DHEA 0.5% (6.5 mg) täglich während 52 Wochen bei 435 postmenopausalen Frauen mit VVA. Ke Y et al., Horm Mol Biol Clin Invest 2015
- Endometriumbiopsien wurden in 3 Plazebo-kontrollierten RCT(12 Wochen) und 1 open-label Studie (1 Jahr) mit DHEA 05% (6.5 mg) täglich bei Baseline und Studienende durchgeführt; ausreichendes Gewebematerial bei Studienstart + -ende für 668 Frauen vorhanden; alle Gewebeproben zeigten ein atrophes oder inaktives Endometrium nach DHEA 5% (6.5 mg) täglich. Portman DJ et al., Menopause 2015



# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Vaginale DHEA Suppositorien à 6.5 mg/Tag stehen neu zur Therapie der postmenopausalen vaginalen Atrophie zur Verfügung.
- Vaginales DHEA verbessert auch die sexuelle Funktion.
- Vaginale DHEA Suppositorien werden täglich appliziert.  
(anders als vaginale Östrogene während der Erhaltungstherapie)
- Sicherheitsdaten liegen für 1 Jahr vor (Serumsteroide, Endometrium).
- Bisher keine Daten zu Frauen mit Brustkrebs (evtl. 2020).

## Konzept der Intrakrinologie

Intrazelluläre Synthese von aktiven Steroiden aus inaktiven Pro-Hormonen, die lokal wirken, aber nicht in die Zirkulation abgegeben werden und somit keinen Einfluss auf andere Organe haben.



## Black Cohosh

Impact of menopause on metabolism, body weight  
and body composition

Petra Stute, Schweiz



- Frauen nehmen in den Wechseljahren 0.5 kg / Jahr zu.
- Bisherige Interventionen zum Halten bzw. Senken des Gewichts sind Lifestyle, frei-verkäufliche Präparate, MHT, Metformin, Psychopharmaka, Liraglutid, OP ...
- Metformin hemmt die Glukoneogenese und Lipogenese in der Leber, verstärkt die Glukoseaufnahme in den Muskel und macht den Insulinrezeptor empfindlicher (Aktivierung des Enzyms AMP-Kinase).
- Traubensilberkerze hat den gleichen Effekt wie Metformin (in vitro, in vivo).



Effect of **CIM**icifuga racemosa on meta**BOLIC** parameters in women with menopausal symptoms – a retrospective cohort study (**CIMBOLIC Trial**)

**Ziel:** Einfluss von Traubensilberkerze (Ze450) im Vergleich zu MHT auf das Körpergewicht und Stoffwechselfparameter bei symptomatischen Frauen in den Wechseljahren.

**Design:** Monozentrische retrospektive Kohortenstudie.

Screening von allen Frauen 40+, die sich im Zeitraum 2009-2016 zur Erstkonsultation im Menopausenzentrum Inselspital Bern vorstellten. Alle Frauen, die entweder mit einer MHT oder Traubensilberkerze behandelt wurden UND mindestens eine Follow-up Konsultation hatten, wurden in die Auswertung eingeschlossen.

**Endpunkte:** Körpergewicht, Stoffwechselfparameter (Lipide, Glucose, Insulin, HOMA-IR) and menopausale Symptome (MRS-II).



- Kohorte: MHT n= 142, Traubensilberkerze n=32
- In beiden Gruppen zeigte sich **keine signifikante Veränderung** nach 1 Jahr bzgl. **Körpergewicht, Nüchtern-Lipide, Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin und HOMA-IR.**
- **HRT**: signifikante Verbesserung des **total MRS-II Scores** ( $p < 0.0001$ ) und der **vegetativen** ( $p = 0.022$ ), **psychischen** ( $p < 0.0001$ ) und **urogenitalen** ( $p = 0.001$ ) MRS-II Subscores.
- **Traubensilberkerze**: signifikante Verbesserung des **vegetativen** ( $p = 0.039$ ) und **urogenitalen** ( $p = 0.045$ ) MRS-II Subscores.  
Total MRS-II mit gleichem Trend ( $p = 0.11$ ).



- **Alterung und Menopause** sind mit einer **Gewichtszunahme** und **Veränderungen** der **Körperzusammensetzung** und des **Metabolismus** verbunden.
- **Strategien** zur Gewichtsstabilisierung umfassen **Lifestyle** Anpassung, **HRT**, **Pharmakotherapie**, **OP** und evtl.

## **Traubensilberkerze:**

The CIMBOLIC study found that in contrast to untreated menopausal women, **body weight and metabolic parameters DID NOT CHANGE in menopausal women treated with either MHT or black cohosh (Ze450).**

Friedrichsen L, ..., Stute P. revisions Arch Gynecol Obstet 2019



**Consumption of a soy drink has no effect  
on cognitive function  
but may alleviate vasomotor symptoms in  
postmenopausal women;  
a randomized trial**

Orlaith Furlong, Nord-Irland



- **Phytoöstrogene** sind nicht-steroidale SERMs.
- 3 Haupttypen: Isoflavone, Coumestane, Lignane
- **Isoflavone**: Genistein, Daidzein, Glycitein, Biochanin A und Formononetin (Quelle: Sojabohne, Linsen, Rotklee ...).
- Genistein und Daidzein sind für die Wirkung von Soja-Isoflavonen verantwortlich.
- Daidzein wird zu **(S)-Equol** metabolisiert, wobei nur 30-50% der Menschen die notwendige Darmbakterienflora haben.
- Soja-Isoflavone können **Hitzewallungen** reduzieren. Es werden 50-60 mg Isoflavone/Tag oder mind. 30 mg Genistein/Tag empfohlen.





**Ziel:** Einfluss von Sojamilch auf die kognitive Funktion und menopausale Symptome von gesunden postmenopausalen Frauen.

**Design:**

- 12-wöchige, randomisierte, Parallel-Studie an 101 postmenopausalen Frauen ohne kognitiver Einschränkung
- Intervention: Sojagetränk mit niedrigem (10 mg/d), mittlerem (35 mg/d) und hohem (60 mg/d) Isoflavon-Gehalt (Alpro®)
- Tests prä/post: CANTAB (Kognition), Greene's Climacteric Scale (menopausale Symptome)
- Compliance: Serum-Isoflavone (Genistein, Daidzein, Equol)
- Equol-Bildner = Serum-Equol > 20 nmol/l (5 µg/l)



- Etwa 29% der Frauen sind (S)-Equol-Bildner.
- (S)-Equol-Bildner haben weniger Hitzewallungen bei Studienstart und –ende.
- Eine 12-wöchige Intervention mit Sojamilch hat keinen Einfluss auf die
  - kognitive Funktion (auch nicht nach Adjustieren bzgl. (S)-Equol-Bildner)
  - menopausale Symptome
- Aber: Eine 12-wöchige Intervention mit Sojamilch mit **mittlerem Isoflavon-Gehalt reduziert signifikant Hitzewallungen** bei Frauen mit starken vasomotorische Beschwerden bei Studienstart.

Treatment group	Low (n=34)			P <sup>a</sup>	Medium (n=35)			P	High (n=27)			P
	Baseline	Week 12	Change from baseline		Baseline	Week 12	Change from baseline		Baseline	Week 12	Change from baseline	
Less severe	3.37 ± 0.90 <sup>b</sup>	3.05 ± 0.97	-0.32 ± 1.06	0.290	3.22 ± 0.73	3.28 ± 1.18	0.06 ± 1.21	0.001	2.64 ± 0.50	3.14 ± 2.11	0.50 ± 1.99	0.096
More severe	5.83 ± 1.10	5.13 ± 1.81	-0.70 ± 1.33 <sup>A</sup>		5.85 ± 0.83	3.71 ± 1.36	-2.15 ± 1.73 <sup>B</sup>		4.51 ± 0.99	3.62 ± 1.12	-0.89 ± 1.88 <sup>A</sup>	

<sup>a</sup>Mann–Whitney *U* test comparing change from baseline of those women with more severe vasomotor symptoms at baseline to those with less severe symptoms within groups

<sup>b</sup>Mean ± SD (all such values)

<sup>A,B</sup>Values with different superscript letters across a row are significantly different (one-way ANOVA with quadratic contrast analyses)

- Einige Frauen möchten menopausale Symptome mit Phytotherapeutika behandeln.
- Meistens werden hierfür Pflanzenextrakte, aber nicht Nahrungsmittel empfohlen.
- Starke menopausale vasomotorische Beschwerden können aber auch durch Sojamilch signifikant reduziert werden.
- Dosierung:  
350 ml/Tag  
= 35 mg Isoflavone/Tag = 18 mg Genistein/Tag  
(= 136.5 kcal)





# Who Needs Genetic Testing for Breast Cancer?

Holly J. Pederson, USA

# Hintergrund

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Malignom	Risiko bei Mutationsträgerinnen bis zum 70. Lebensjahr	Lebenszeitrisiko in der allgemeinen Bevölkerung	Kommentare
Brustkrebs	BRCA1: 55 - 70% BRCA2: 45 - 70%	~12%	Brustkrebsrisiko ist bei BRCA1 Carrier höher als bei BRCA2 Carrier. BRCA1 und BRCA2 haben ein erhöhtes Risiko für prämenopausalen Brustkrebs, wobei die Inzidenz < 50 Jahren bei BRCA1 Carrier höher als bei BRCA2 Carrier ist.
Kontralateraler Brustkrebs	25 Jahre nach ED bis zu 63%	25 Jahre nach ED ca. 7%	Risiko wird von anderen Faktoren wie TAM / OVX mitbestimmt.
Eierstockkrebs	BRCA1: ca. 40% BRCA2: ca. 15%	~1%	Inzidenz < 50 Jahren bei BRCA1 Carrier höher als bei BRCA2 Carrier und insgesamt selten < 40 Jahren. Erhöhtes Risiko für Tubenkarzinom.
Kolon	Unklar, aber evtl. BRCA1: ca. 50% (sig.) BRCA2: 10% (n.s.)	~5%	
Pankreas	BRCA1: Unklar BRCA2: 5%	1.5%	
Sonstige Lokalisationen	Wird erforscht	variabel	Evtl. Magen, Melanom, serös-papilläres Uteruskarzinom.



## Indikation für genetische Beratung und Testung

### I Person (w,m) ist gesund

Personen mit einem nahen\* Verwandten, der/die BRCA1/2-Mutationsträger(in) ist oder Träger(in) von einem anderen Gen, das mit einem erhöhten BC/OC-Risiko assoziiert ist.

\* 1° (=Mutter/Vater, Schwester/Bruder, Tochter/Sohn) oder 2° (= Grosseltern, Tante/Onkel, Nichte/Neffe, Grosskinder) Verwandte(r) derselben Familienseite

### II Frau hat Brustkrebs + ≥

- Alter bei ED < 40 Jahre
- Triple negatives BC ≤ 60 Jahre
- Alter bei ED < 50 Jahre + ≥ 2 nahe\* Verwandte mit BC oder 1 nahe\* Verwandte mit BC ED ≤ 50 Jahre
- Bilaterales BC, falls erste ED ≤ 50 Jahre
- Bilaterales BC mit + ≥ 1 nahe\* Verwandte mit BC (falls nur 1 Verwandte betroffen, dann gilt zus. ED ≤ 50 Jahre)
- ≥ 1 nahe\* Verwandte mit OC (auch prim. Peritoneal- oder Tubenkarzinom)
- ≥ 2 nahe\* Verwandte mit BC
- Männlicher naher\* Verwandter mit BC
- St.n. OC (auch prim. Peritoneal- oder Tubenkarzinom)



## Indikation für genetische Beratung und Testung

### III Frau hat Ovarialkarzinom (auch prim. Peritoneal- oder Tubenkarzinom) $+ \geq$

- Nicht-muzinöse epitheliale Subtypen (v.a. seröse high-grade OC)
- St.n. BC
- $\geq 1$  nahe\* Verwandte mit OC (auch prim. Peritoneal- oder Tubenkarzinom)
- $\geq 1$  nahe\* Verwandte mit BC, v.a. wenn ED BC  $\leq 50$  Jahre

### IV Mann hat Brustkrebs

- v.a., falls  $\geq 1$  männlicher nahe\* Verwandter mit BC
- v.a., falls  $\geq 1$  weibliche nahe\* Verwandte mit BC oder OC (auch prim. Peritoneal- oder Tubenkarzinom)

### V Ashkenazi Juden

Test auf BRCA1: c.68\_69delAG, c.5266dupC; BRCA2: c.5946delT (unabh. von der Eigen- oder Familienanamnese)

### VI Person (w,m) ist gesund mit positiver Familienanamnese

- $\geq 1$  nahe\* Verwandte mit BC oder OC (auch prim. Peritoneal- oder Tubenkarzinom), die die Kriterien II-IV erfüllen



## Ergänzungen zur genetischen Beratung und Test

- Genetische Beratung und Test in Erwägung ziehen, falls eine positive Familienanamnese für Pankreas- oder Prostatakarzinom (v.a. bei ED  $\leq$  60 Jahre), Sarkome  $<$  45 Jahre, Gliome, NNR-Karzinome im Kindesalter oder komplizierte Multimalignome im jungen Alter besteht.
- Genetische Beratung und Test in Erwägung ziehen, falls DCIS ED  $<$  40 Jahre
- Genetische Beratung und Test in Erwägung ziehen, falls ratsuchende Person keine/wenig Wissen über Familienanamnese hat (zB nach Adoption)
- Kein genetischer Test  $<$  18 Jahren





## Management von gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen („Previvor“)

### I **Konservativ** (Früherkennung Brustkrebs) gem. AGO-LL 2018

Methoden	Startalter	Frequenz
Ärztl. Tastuntersuchung	≥ 25 Jahre	alle 6 Monate
Ultraschall	≥ 25 Jahre	alle 12 Monate
MRT Mammae	≥ 25 Jahre	alle 12 Monate
Mammographie	≥ 40 Jahre	alle 6-12 Monate

### II **Operation**

- Prophylaktische Mastektomie (alle OP-Formen): 90-100% BC-Risiko↓
- Prophylaktische bilaterale Adnexektomie



## Prophylaktische bilaterale Adnexektomie bei BRCA Mutationscarrier

- Empfohlen ab 35-40 Jahren und abgeschlossener Familienplanung (BRCA2 evtl. 40-45 Jahre)
- Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos um 72-88%.
- Reduktion der Gesamt- sowie Ovarialkarzinom- und Mammakarzinom-assoziierten Mortalität um bis zu 60%.
- Okkulte Karzinome bei 9 %.
- Senkung des Brustkrebsrisikos um 50%  
(gilt für prämenopausalen Brustkrebs evtl. nur für BRCA2 Carrier)

# MHT nach prophylaktischer bilaterale Adnexektomie (BSO) bei BRCA Mutationscarrier und intakten Mammæe

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Kohorte	Therapie	Follow-up	Ergebnisse
N=462 mBRCA1/2 N=155 mit BSO N=307 ohne BSO <i>Rebbeck TR, J Clin Oncol 2005</i>	BSO: 60% mit MHT Ohne BSO: 7% mit MHT	3.6 Jahre	BSO ist mit einer BC-Risikoreduktion um 60% verbunden, unabh. von MHT ja/nein (ET>EPT)
N=472 mBRCA1 50% MaCa, 50% previvors; 75% natürliche Menopause <i>Eisen A, J Natl Cancer Inst 2008</i>	Past/current MHT: MaCa 20% Previvors 29%	3.7 Jahre (previvor) 4.0 Jahre (MaCa)	MHT (ET, EPT) reduziert signifikant das BC-Risiko um 43% (p=0.02)
N=1299 mBRCA1/2 <i>Domchek SM, J Clin Oncol 2011</i>	BSO vs. ohne BSO	5.4 Jahre	MHT (ET, EPT) reduziert signifikant das BC-Risiko um 48% (p<0.05)
N= 872 mBRCA1 previvors und BSO <i>Kotsopoulos J et al., JAMA Oncol 2018</i>	MHT ever vs. never	7.6 Jahre	Kein erhöhtes BC-Risiko durch MHT nach BSO (HR 0.97, 95% KI, 0.62-1.52; p = .89). Aber: nach 10 Jahren Follow-up war die kumulative BC-Inzidenz unter ET mit 12% tiefer als mit EPT (22%) (absolute Differenz, 10%; log rank p = .04).



- Wie hoch ist das Brustkrebsrisiko bei BRCA1 Mutationsträgerinnen bis zum 70. LJ, wenn sie nicht prophylaktisch bilateral adnex- und mastektomiert werden? **A: 55-70%**
- Um wieviel % wird das Brustkrebsrisiko bei BRCA1 Mutationsträgerinnen nach prophylaktischer bilateraler Adnexektomie, aber intakten Mammæe reduziert? **A: ca. 50%**
- Sollte diese Frau eine MHT zur Reduktion von menopausalen Symptomen und Prävention langfristiger Östrogenmangelfolgen erhalten?  
**A: Ja, am besten Östrogen mono (= HE Indikation !?)**



# Vitamin K und Knochengesundheit

Petra Stute, Schweiz

# Hintergrund

Weltkongresse 2019

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Mikronährstoffe für den Knochen	Tagesdosierung
Kalzium	1000-1200 mg
Vitamin D	2000-8000 IE (Dosis basierend auf 25OHD3 i.S.)
Magnesium	200-1000 mg
Vitamin K	K1 1000 mcg + K2 1100 mcg
Silizium	5-10 mg
Bor	3-9 mg
Zink	15-30 mg
Kalzium-Kollagenchelat	3000 mg
Omega-3-Fettsäuren	EPA 1400 mg + DHA 1000 mg
Kurkumin	400 mg
Resveratrol	250 mg
Quercetin	250 mg



In Japan  
zugelassen für  
die Prävention  
und Therapie  
von  
Osteoporose

- Vit. K (K1, K2) ist keine einheitliche Substanz  
(gemeinsames Grundgerüst 2-Methyl-1,4-Naphthochinon)
- **Phyllochinon** (K1): Hauptform in der Nahrung (grünes Gemüse)
- **Menachinon** (K2, v.a. MK-4 und MK-7 wichtig für Mensch): endogene  
Synthese durch Darmbakterien aus bestimmten Käsesorten, Eier, Fleisch

## Hauptwirkungen via Aktivierung von Enzymen:

- Blutgerinnung (K1): Synthese der Gerinnungsfaktoren 2, 7, 9, 10, Protein C und S
- Knochenstoffwechsel (K2): Carboxylierung von Osteocalcin, Osteoblast-Osteozyt-Transition, Limitierung der Osteoklastensynthese
- Knorpelmineralisation (K2), Lipidstoffwechsel, Gefässintegrität, Atmungskette etc.



## Literaturrecherche





## Vit K und Knochendichte

- 8 Querschnittsstudien und 11 randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) (1-4 Jahre, v.a. postmenopausale Frauen, n=50-452)
- Vit K Dosierung in RCT: Vit K1 100 mcg – 5000 mcg, Vit K2 100-200 mcg

## Schlussfolgerung

- Eine niedrige Vitamin K Zufuhr ist mit einer niedrigeren Knochendichte verbunden.
- Ko-Supplementierung von Vitamin K mit Kalzium und Vitamin D scheint einen besseren Einfluss auf die Knochendichte zu haben als Kalzium und Vitamin D alleine.



## Vit K und Frakturrisiko

- 13 Querschnittsstudien und 3 RCT  
(1-4 Jahre, nur postmenopausale Frauen +/- Osteoporose, n=101-440)
- Vit K Dosierung in RCT: Vit K1 500 mcg, Vit K2 45 mg

## Schlussfolgerung

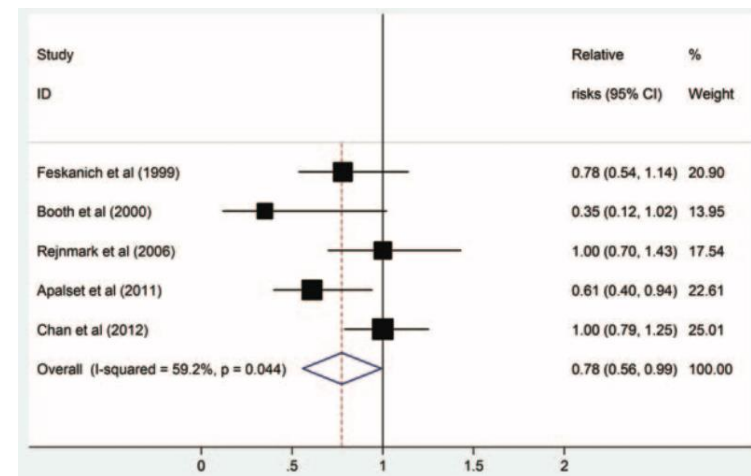
- Niedrige Vitamin K Serumspiegel scheinen mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden zu sein.
- Vitamin K scheint einen günstigen Einfluss auf das Frakturrisiko zu haben.

- Metaanalyse zur Frage, ob über die Nahrung zugeführtes Vit K1 das Frakturrisiko senkt.
- 4 Kohortenstudien und 1 Fall-Kontroll-Studie
- ca. 81'000 Personen, 1114 Frakturen

## Ergebnisse

- Signifikante Reduktion des Frakturrisikos durch hohen Vit K1 Verzehr im Vergleich zu niedrigem Vit K1 Verzehr.

RR 0.78 (95% KI 0.56-0.99)





- Systematisches Review + Meta-Analyse von 36 RCT zur Beurteilung der Wirkung einer oralen Vit K Supplementation auf die Knochendichte und das Frakturrisiko.
- Vit K (v.a. K2 45 mg/Tag) reduziert signifikant die **klinische Frakturrate** bei postmenopausalen oder osteoporotischen Patienten (OR 0.72, 95% CI 0.55-0.95).
- Vit K erhöht die **Knochendichte** an der LWS nach 1 und 2 Jahren.
- Vit K erhöht signifikant die **Knochendichte** an Hüfte und Femur nach 6 Monaten.

## Schlussfolgerung

Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass Vitamin K einen Einfluss auf die Knochendichte bzw. das vertebrale Frakturrisiko bei postmenopausalen oder osteoporotischen Patienten hat; **evtl. reduziert Vitamin K die klinische Frakturrate.**

Mott A et al., Osteoporos Int. 2019



## Erhalt der Knochengesundheit

Frauen  $\leq 50$ : Kalzium 1000 mg/Tag (Ernährung)

Frauen  $\geq 51$ : **Kalzium 1200 mg**/Tag (Ernährung)

**Vitamin D** 800 (- 1000) IE/Tag besser: 25OHD3 i.S.  $>$  (50-) **75 nmol/l**

**Magnesium 200 – 1000 mg**/Tag

Prävention: Vitamin K2 (MK-7) 0.5-1.0 mcg / kg KG

Therapie: **Vitamin K2** (MK-7) 2-5.0 mcg / kg KG  $>$  **200 mcg**/Tag

*Anmerkung: In der Schweiz ist Vit K (MK-7) als Nahrungsergänzungsmittel bis 225 mcg/Tag zugelassen.*

**Der tägliche Bedarf von Vitamin K<sub>2</sub> ist dennoch nicht eindeutig bekannt und eine Empfehlung zur Substitution bleibt weitgehend unklar.**

Kohl J. J Gynäkologische Endokrinologie, Menopause, Prävention und Orthomolekulare Medizin 2019, in press