

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HADJI P

*Wieviel Estrogene braucht der Knochen? Möglichkeiten der Osteoporoseprävention durch niedrigdosierte HRT*

*Journal für Menopause 2002; 9 (Sonderheft 2) (Ausgabe für Schweiz), 8-11*

*Journal für Menopause 2002; 9 (Sonderheft 2) (Ausgabe für Deutschland), 8-11*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# WIEVIEL ESTROGENE BRAUCHT DER KNOCHEN? MÖGLICHKEITEN DER OSTEOPOROSEPRÄVENTION DURCH NIEDRIGDOSIERTE HRT

## EINLEITUNG

An der Volkskrankheit Osteoporose sind zur Zeit in der BRD ca. 6 Millionen Menschen erkrankt. Frauen sind 4–5mal häufiger betroffen als Männer, wobei die Frakturen in einem wesentlich früheren Lebensabschnitt auftreten und Frauen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung länger mit den z. T. drastischen Einschränkungen leben müssen. Bei Frauen bedingt der physiologische Abfall des Estradiolspiegels nach der Menopause ca. 80–90 % der Osteoporose (Typ I- bzw. postmenopausale Osteoporose). Insgesamt wird jede 3. postmenopausale Frau eine osteoporosebedingte Fraktur erleiden. Daneben gibt es noch eine Reihe von Erkrankungen sowie Medikamente, welche ebenfalls einen deletären Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte ausüben. Nicht zuletzt aus diesem Grund nimmt die Gynäkologie eine Schlüsselstellung bei der Diagnostik und Therapie, besonders aber bei der Prävention der Volkskrankheit Osteoporose ein. Im folgenden Beitrag wird versucht, eine aktuelle Übersicht über die Möglichkeiten einer niedrigdosierten HRT im Rahmen der Osteoporoseprävention zusammenzustellen.

## PATHOPHYSIOLOGIE DER POSTMENOPAUSALEN OSTEOPOROSE

Das Knochengewebe unterliegt einem lebenslangen kontinuierlichen Auf- und Abbau. Bei diesem als „bone remodelling“ beschriebenen Vorgang kommt es zu einer jährlichen Erneuerung von ca. 4–10 % der gesamten Knochenmasse des Körpers. Das Erreichen der maximalen Knochenmasse, der sogenannten „peak bone mass“, ist abhängig von genetischer Disposition, Menarchenalter, Ernährung, Lebensgewohnhei-

ten, körperlicher Aktivität und dem Konsum von Genussmitteln und erfolgt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Abhängig vom Auftreten von Risikofaktoren sowie endokrinen Erkrankungen kommt es bei ausgeglichenem Knochenstoffwechsel bis zum Eintritt in die Menopause lediglich zu einer geringgradigen Erniedrigung der Knochenmasse der Frau. Durch den postmenopausalen Estradiolmangel wird der Remodellingzyklus auf einem erhöhten Frequenzniveau eingestellt, das heisst Knochenauf- und -abbau erfolgen mit grösserer Geschwindigkeit. Durch die verstärkte Aktivität der Osteoklasten steigt die Zahl der Resorptionslakunen auf der Knochenoberfläche, deren Tiefe und Ausdehnung nimmt zu. Als Folge werden die Knochenbälkchen verdünnt, und bei weiterem Fortschreiten des Knochenabbaus verschwinden die Querverbindungen vollständig. Dies kann in den Wirbelkörpern zu Sinterungsfrakturen oder auch zu Einbrüchen der Endplatten führen. Neben der direkten Wirkung des Estrogens auf den Knochenmetabolismus wirkt sich der Verlust an Estrogenen auch nachteilig auf die Muskulatur aus, indem der anabole Effekt reduziert wird. Durch die Abnahme der Muskelkraft erfolgt ein biomechanisch basierter Knochenabbau. Durch den postmenopausalen Estrogenmangel kommt es zu einem individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten, diskontinuierlichen Knochenmassenverlust, welcher in den ersten 10–15 Jahren nach der Menopause besonders stark ausgeprägt ist. Postmenopausal wird ein Mineralsalzverlust um 1–2 % pro Jahr bei ca. zwei Drittel aller Frauen als physiologisch angesehen. Bei ca. einem Drittel aller Frauen kommt es jedoch zu einem erheblich grösseren, diskontinuierlichen Verlust. Insgesamt ist jede 3. postmenopausale Frau von der osteoporosebedingten Fraktur betroffen.

## PRÄVENTION DER POSTMENOPAUSALEN OSTEOPOROSE

### Basistherapie

Entsprechend der multifaktoriellen Genese der Osteoporose sind die Ansatzpunkte für die Osteoporoseprävention in erster Linie die Risikofaktoren. Hierbei steht im Rahmen der Allgemeinprävention die Motivation zur individuellen, eigenverantwortlichen Osteoporoseprävention durch eine knochenstoffwechselgesunde Ernährungsweise bzw. Lebensstil, regelmässige körperliche Aktivität sowie die Reduktion von Alkohol- und Nikotinkonsum im Vordergrund. Die Ausgabe von entsprechenden Ernährungstabellen (Verwendung von kalziumreichem Mineralwasser) sowie von Adressen der lokalen Osteoporose-Selbsthilfegruppen hat sich in der täglichen Praxis als kostengünstig und sehr effektiv erwiesen. Grundsätzlich sollten im Rahmen der Osteoporoseprävention bei prämenopausalen Frauen eine Kalziumzufuhr von 800–1200 mg/Tag sowie eine Vitamin-D-Zufuhr von 600–800 IE/Tag erfolgen. Bei postmenopausalen Frauen liegt ein erhöhter Kalziumbedarf vor, so dass die Kalziumzufuhr auf 1500 mg/Tag und die Vitamin-D-Zufuhr auf 1000 IE/Tag erhöht werden sollten (Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei bekannter Nephrolithiasis).

### Physiologische Wirkung der HRT auf den Knochenstoffwechsel

Bei der postmenopausalen Osteoporose kommt es durch den physiologischen Abfall des Estradiolspiegels zu einer Störung des dynamischen Gleichgewichts zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau. Eine im Rahmen der Osteoporoseprävention durchgeführte Estrogen-/Gestagen-Substitution führt hierbei über spezifische rezeptorvermittelte Wirkungen

an Osteoblasten und Osteoklasten sowie über autokrine und parakrine Wirkungen zu einer Osteoklastenhemmung. Neben der Normalisierung des zuvor erhöhten Knochenumsatzes kommt es durch die Aktivierung der Osteoblasten zu einem dosisabhängigen relativen Anstieg der Knochendichte. Zusätzlich kommt es zu einer Modulation der Calcitonin-Freisetzung und der Parathormonwirkung, zu einem Aktivitätsanstieg der  $\alpha$ -1-Hydroxylase und somit zu einer verstärkten Produktion des aktiven Vitamin D3 mit der Folge einer erhöhten intestinalen Kalziumabsorption. Weitere extraskeletale, frakturrelevante Wirkungen der Estrogensubstitution liegen in der verstärkten Durchblutung der Muskulatur und in einer Steigerung des Hirnstoffwechsels mit einer Verbesserung der neuromuskulären Erregbarkeit.

#### Wirkung der Hormonsubstitution auf die Knochendichte

Die Möglichkeit der Osteoporoseprävention durch eine Estrogen-/Gestagen-Substitution ist seit den achtziger Jahren bekannt. In der Zwischenzeit ist die positive Wirkung auf den „Surrogatparameter“ Knochendichte durch eine Vielzahl von prospektiven, placebokontrollierten Doppelblindstudien bestätigt. Dies konnte in Metaanalysen randomisierter klinischer Studien untermauert werden, wobei sich übereinstimmend ein positiver Effekt der Hormonsubstitution sowohl im Rahmen der Primär- als auch der Sekundärprävention zeigte. Hierbei lassen die Studienergebnisse auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung schliessen. Während sich die orale, subkutane, transkutane und transdermale Anwendung von Estradiol, Estradiolvalerat und sog. konjugierten Estrogenen in Verbindung mit einem entsprechenden Gestagen bei vorhandenem Uterus und unabhängig von der Applikationsform (sequentiell vs. kontinuierlich) unter Berücksichtigung der Mindestdosis als gleichwertig gezeigt haben, zeigen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Estriol

auch in höheren Dosen widersprüchliche Ergebnisse auf.

#### Prinzip der niedrigdosierten Hormonsubstitution

In der Vergangenheit wurde bezüglich der niedrigsten notwendigen, osteoprotektiv wirksamen Dosis angenommen, dass diese lediglich für die Standarddosierungen von 2 mg 17 $\beta$ -Estradiol/Estradiolvalerat bzw. 0,6 mg konjugierte Estrogene besteht (Knochendichteanstieg von bis zu 4–6 % an der LWS sowie 2–4 % am Schenkelhals nach 2–3 Jahren). Im Rahmen einer möglichen Dosisreduktion haben eine Reihe von neueren Untersuchungen ergeben, dass bereits eine niedrigdosierte Hormonsubstitution mit 1 mg 17 $\beta$ -Estradiol/Estradiolvalerat bzw. 0,3 mg konjugierten Estrogenen osteoprotektiv wirksam ist. Hierbei konnten Untersuchungen von Stevenson et al. im Rahmen einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie eine signifikante Zunahme der Knochendichte an der LWS von 5,2 % bei Frauen unter 1 mg 17 $\beta$ -Estradiol/10 mg Dydrogesteron im Vergleich zu Placebo in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren klar belegen (Abb. 1). Bezüglich der konjugierten Estrogene konnten neuere Untersuchungen von Gambacciani et al. sowie Genant et al. ebenfalls eine osteoprotektive Wirkung von bereits 0,3 mg belegen (Tab. 1). Insgesamt kann man im Rahmen einer niedrigdosierten Hormonsubstitution einen Knochendichtezuwachs von 1–4 % an der LWS sowie 1–3 % am Schenkelhals nach 2–3 Jahren erwarten.

#### Hormonsubstitution und Frakturrisiko

Im Gegensatz zu anderen im Rahmen der Osteoporosetherapie eingesetzten Medikamenten, wie z. B. den Selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) und Bisphosphonaten, liegen zur Hormonersatztherapie nur wenige primäre und sekundäre Präventionsstudien vor. Dies liegt vor allem darin begründet, dass histo-

risch gesehen die Einführung der Estrogen-/Gestagen-Substitution primär zur Beseitigung von klimakterischen Beschwerden erfolgte. Erst nach Jahren wurden die ersten Untersuchungen durchgeführt, wobei in grossen Fallkontroll- sowie Kohortenstudien die Wirksamkeit in bezug auf die Reduktion osteoporosebedingter Frakturen nachgewiesen wurde. In den meisten dieser retrospektiven Analysen wurde der Einfluss einer Estrogensubstitution auf das Hüftfrakturrisiko untersucht. Hierbei konnte übereinstimmend eine Reduktion des relativen Risikos von mindestens 25 % festgestellt werden.

Eine grosse schwedische Fallkontrollstudie mit 1327 Frauen mit Hüftfrakturen und 3262 Kontrollpatientinnen konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion von Schenkelhalsfrakturen aufzeigen. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass sogenannte „current user“ am meisten im Hinblick auf eine Fraktursenkung profitieren, dass aber auch eine erst viele Jahre nach der Menopause begonnene Therapie erfolgreich ist. Der protektive Effekt steigt mit der Einnahmedauer sowie mit der Estrogendosis.

Die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten randomisierten, prospektiv-kontrollierten Kohortenstudie („Danish Osteoporosis Prevention Study“), an der insgesamt 2016 frühpostmenopausale Frauen teilgenommen hatten, zeigten im Rahmen einer „intention to treat analysis“ eine Borderline-Signifikanz für die Abnahme des allgemeinen Frakturrisikos sowie eine signifikante Senkung der

Tabelle 1: Knochenstoffwechselprotektive Estrogenmindestdosen

<i>Estradiol</i>	oral 1 mg tgl.
<i>Estradiolvalerat</i>	oral 1 mg tgl.
<i>Sog. konjugierte Estrogene</i>	oral 0,3 mg tgl. transdermal 25–50 $\mu$ g tgl. perkutan 1,5–2 mg tgl. subkutan 25–50 mg 6mon.

## WIEVIEL ESTROGENE BRAUCHT DER KNOCHEN?

Unterarmfrakturen (RR für die Hormongruppe 0,45; 95 % CI 0,22–0,90). In einer zusätzlichen Auswertung zeigte sich bei Frauen, die eine HRT über 5 Jahre durchgeführt hatten, eine Abnahme des allgemeinen Frakturrisikos von 39 % (RR = 0,61, 95 % CI 0,39–0,97) sowie des Risikos für distale Radiusfrakturen von 76 % (RR = 0,24, 95 % CI 0,09–0,69).

In einer Metaanalyse von Torgerson et al., in die 22 prospektive, randomisierte Studien von 1997–2000 eingeschlossen wurden, konnte bei Frauen unter 60 Jahren eine 33%ige Risikoreduktion nichtvertebraler Frakturen festgestellt werden (RR = 0,67; 95 % CI 0,46–0,98;  $p = 0,03$ ). Für Frauen über 60 Jahren zeigte sich jedoch lediglich ein reduzierter Effekt (RR = 0,88; 95 % CI 0,71–1,08;  $p = 0,22$ ). Bezogen auf Schenkelhals- und Radiusfrakturen zeigte sich insgesamt eine Reduktion von 40 % (RR = 0,60; 95 % CI 0,4–0,91;  $p = 0,02$ ), wobei diese bei Frauen unter 60 Jahren mit einer Risikoreduktion von 55 % besonders stark ausgeprägt war (RR = 0,45; 95 % CI 0,26–0,79;  $p = 0,005$ ) (Abb. 2).

### THERAPIEBEGINN UND -DAUER

Auch wenn eine Osteoporoseprävention bzw. -therapie immer in ein

individuell adaptiertes Konzept eingebunden werden sollte, stellt die Therapiedauer ein zur Zeit noch ungelöstes Problem dar. Auf der einen Seite sollte eine Hormonsubstitution frühestmöglich, unmittelbar nach der Menopause begonnen werden, da hier der grösste Knochenichteverlust zu erwarten ist. Da sich der Knochenichteverlust nach Absetzen der Behandlung im allgemeinen umgehend wieder einstellt, sollte – um Frakturen im höheren Lebensalter zu verhindern – nach diesem Konzept die Substitution mindestens 10 Jahre, am besten noch deutlich länger durchgeführt werden.

Dass dieses Konzept im Hinblick auf die häufig unbefriedigende Langzeitcompliance überhaupt umsetzbar ist, muss bezweifelt werden. Dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der kritischen Diskussion zum möglichen Anstieg der Inzidenz des Mammakarzinoms. Da sich eine Substitution auch im höheren Lebensalter noch als effektiv gezeigt hat, wäre entsprechend dem zweiten Konzept ein deutlich späterer Therapiebeginn ebenfalls erwägenswert. Dies nimmt aber in Kauf, dass zu diesem relativ späten Zeitpunkt ein grosser Teil des Knochenichteverlustes bereits erfolgt ist und dann nur noch eine deutlich geringere Wirkung erzielt werden kann. Auch hier scheint eine längerfristige Ein-

nahmedauer notwendig, um eine Frakturdektion zu erreichen.

Eine Osteoporoseprävention sollte aufgrund der oben beschriebenen Untersuchungsergebnisse immer als eine Langzeitbehandlung verstanden werden. Die notwendige Substitution über 10 Jahre und mehr muss mit der Patientin im Hinblick auf die häufig unbefriedigende Langzeitcompliance vor Therapiebeginn eingehend besprochen werden. Die Therapiedauer ist hierbei entscheidend für den Erfolg, da die entsprechende Behandlung lediglich den Knochenmasseverlust um die Jahre der Therapiedauer hinauszögert. Nach Absetzen der Behandlung setzt im allgemeinen der Knochenmasseverlust umgehend wieder ein.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die multifaktorielle Erkrankung der Osteoporose der Frau ist zu 80–90 % durch den physiologischen Abfall des Estradiolspiegels im Rahmen der Menopause bedingt. Trotz einer Reihe von neuen Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie steigt die Inzidenz der Erkrankung weiter dramatisch an. Insgesamt wird jede 3. postmenopausale Frau an einer osteoporosebedingten Fraktur erkranken. Da der Knochenmasseverlust in der er-

Abbildung 1: Zunahme der Knochenmineraldichte unter 1 mg 17 $\beta$ -Estradiol/Dydrogesteron gegenüber Baseline; Messung an LWK 2–4

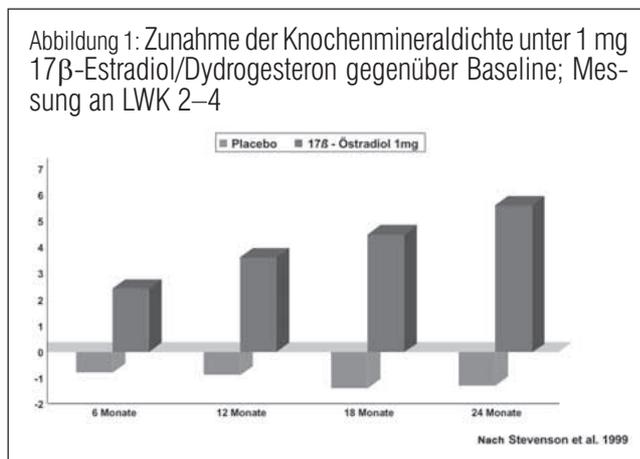
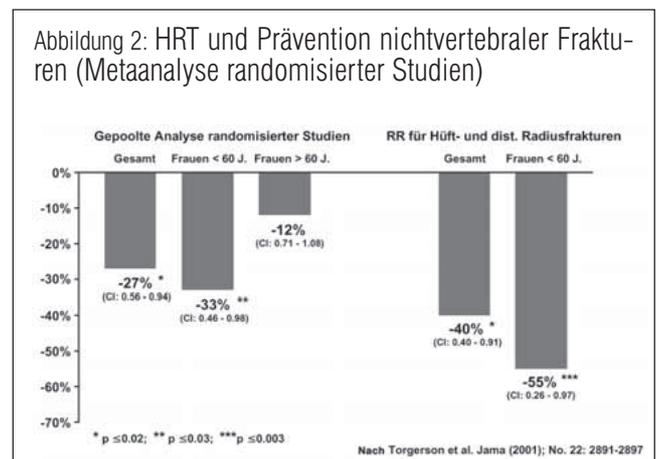


Abbildung 2: HRT und Prävention nichtvertebraler Frakturen (Metaanalyse randomisierter Studien)



sten Dekade nach der Menopause am stärksten ausgeprägt ist, sollte bereits zu diesem Zeitpunkt mit einer effektiven Osteoporoseprävention begonnen werden. Neben einer knochenstoffwechselgesunden Ernährung und Bewegung ist die HRT nach wie vor die Therapie der ersten Wahl im Rahmen der Osteoporoseprävention. Die Wirkung auf verschiedene Bereiche des Knochenstoffwechsels ist in einer grossen Anzahl von Studien hinlänglich belegt. Als grosses Problem stellt sich die mangelnde Compliance, insbesondere im Hinblick auf die Langzeitanwendung dar. Dies ist von besonderer Brisanz, da eine wirkungsvolle Osteoporoseprävention mittels einer HRT in jedem Fall eine Langzeitbehandlung über einen Zeitraum von 10 und mehr Jahren erfordert. Nebenwirkungen wie unerwünschte Zwischenblutungen, die Angst vor Gewichtszunahme und Brustkrebs stehen hierbei im Vordergrund. Die Anwendung einer niedrigdosierten, dennoch aber osteoprotektiv wirksamen Hormonsubstitution könnte hierbei zu einer deutlich verbesserten Langzeitcompliance führen.

#### Literatur beim Verfasser



#### **Priv.-Doz. Dr. med. Peyman Hadji**

*Geboren 1963 in Teheran/Iran, aufgewachsen in Frankfurt, deutsche Staatsangehörigkeit. Studium der Medizin an den Universitäten Regensburg und Frankfurt von 1983 bis 1990. Promotion an der J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt im Jahr 1996.*

*Von 1994 bis 1996 Privatassistent von Herrn Professor Dr. Bohnet am Hamburger Institut für Fortpflanzungsmedizin und Endokrinologie. Seit 1996 an der Philipps-Universität Marburg, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie. Facharztprüfung für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe im Jahr 2000. Im Sommer 2001 Habilitation zum Thema „Quantitative Ultraschallsonometrie (QUS) am Os Calcaneus zur Osteoporosedagnostik in der Gynäkologie. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnosestellung und des Therapie-Monitoring“ an der Philipps-Universität Marburg. Dort Leiter des Arbeitsbereiches Menopause/gynäkologische Osteologie.*

*Priv.-Doz. Dr. Hadji ist Mitveranstalter von Osteodensitometrie-Trainingskursen, Mitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften sowie als Reviewer für zahlreiche nationale und internationale Fachzeitschriften tätig.*

#### **Korrespondenzadresse:**

*Priv.-Doz. Dr. med. Peyman Hadji  
Philipps-Universität Marburg  
Arbeitsbereichs Menopause/gynäkologische Osteologie  
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie  
D-35037 Marburg, Pilgrimstein 3  
E-Mail: peyman.hadji@t-online.de*

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)