

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BOSCHITSCH E

Die Hormonersatztherapie aus osteologischer Perspektive

Journal für Menopause 1998; 5 (2) (Ausgabe für Schweiz), 14-19

Journal für Menopause 1998; 5 (2) (Ausgabe für Deutschland)

10-14

Journal für Menopause 1998; 5 (2) (Ausgabe für Österreich)

12-16

Homepage:

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



E. Boschitsch

DIE HORMONERSATZTHERAPIE AUS OSTEOLOGISCHER PERSPEKTIVE

Summary

Women suffer from osteoporotic fractures three times more often than men. This gender-specific difference is caused by the postmenopausal deficiency of sex-steroids, which leads to accelerated bone turnover and a net loss of bone mass. The incidence of fractures increases with the duration of hormonal deprivation. Hormon replacement therapy has been proven in clinical studies to reduce both the occurrence and the progression of osteoporosis. Although the relationship between decreased estrogen-production and osteo-

porosis has been described already half a century ago, the pathophysiological mechanisms are still not fully understood. Estrogens obviously reduce bone resorption by direct and indirect mechanisms. In vitro they directly inhibit osteoclast activity and indirectly – mediated by osteoblast-derived cytokines and growth factors – decrease the differentiation of precursor-cells to osteoclasts. In vivo these mechanisms are not verified yet. Nevertheless hormone replacement therapy has been established since a long time as highly efficient holistic treatment for postmenopausal diseases, particularly osteoporosis.

ZUSAMMENFASSUNG

Frauen erleiden dreimal mehr osteoporotische Frakturen als Männer. Verantwortlich für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied ist der postmenopausale Mangel an Sexualsteroiden. Er führt zu einem beschleunigten Knochenumsatz und einem Nettoverlust an Knochenmasse. Mit der Dauer der Hormondeprivation steigt schließlich die Inzidenz osteoporotischer Knochenbrüche. In einer Reihe klinischer Studien konnte gezeigt werden, daß der Ersatz der fehlenden Hormone, in erster Linie der Östrogene, die Entwicklung bzw. das Fortschreiten der postmenopausalen Osteoporose verhindern kann. Obwohl die Beziehung zwischen dem Sistieren der ovariellen Hormonproduktion und der Osteoporose schon vor mehr als fünfzig Jahren beschrieben worden ist, sind die zugrundeliegenden pathophysiologi-

schen Mechanismen nicht vollständig geklärt. Östrogene hemmen die Knochenresorption offenbar über direkte und indirekte Mechanismen. In vitro reduzieren sie einerseits direkt die Osteoklasten-Aktivität und hemmen andererseits indirekt, über die von Osteoblasten produzierten Zytokine und Wachstumsfaktoren, die Differenzierung von Osteoklasten-Vorstufen zu reifen Zellen. Auch ohne vollständiges pathophysiologisches Verständnis in vivo hat sich in der Praxis die Hormonerersatzbehandlung längst als hoch-effiziente ganzheitliche Therapie postmenopausaler Erkrankungen, im besonderen der Osteoporose, etabliert.

EINLEITUNG

Die Hormonerersatztherapie (HRT) ist eine ganzheitliche Therapie. Wir behandeln mit den Sexualhormonen all jene Funktionsstö-

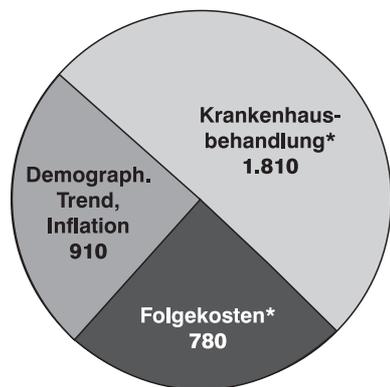
rungen und Erkrankungen, die durch den endogenen Mangel dieser Hormone hervorgerufen oder ungünstig beeinflusst werden. Daher sollte man auch aus osteologischer Perspektive die HRT als Therapie der Wahl des „postmenopausalen Östrogenmangel-Syndroms“ (PÖMS) sehen und im Rahmen dessen die Osteoporose behandeln; idealerweise noch vor dem Auftreten osteoporotischer Frakturen.

Diese Frakturen sind Spät komplikationen einer klassischen Organmanifestation des PÖMS und ließen sich durch intensivierte Prävention und Pränotion vermeiden. Die Osteoporose sollte deshalb möglichst früh diagnostiziert und behandelt werden, denn mit der Dauer des Hormonmangels steigen Frakturrisiko und Inzidenz osteoporotischer Knochenbrüche. Etwa ein Drittel der über 50-jährigen Frauen hat laut WHO-Definition Osteoporose und ein Drittel der über 65-jährigen hat Wirbelkörperfrakturen [1, 2].

SCHENKELHALSFRAKTUREN

Die schwerwiegendste Komplikation der Osteoporose aber ist die Schenkelhalsfraktur. Zwar sterben nur ca. 15 % der Betroffenen an den unmittelbaren Folgen, die Hälfte der Überlebenden jedoch bedarf wegen schwerer Behinderung einer dauernden Pflege und macht diese Erkrankung damit zu einem herausragenden gesundheitsökonomischen Problem [2]. Anhand jüngster Berechnungen für Deutschland schätzt man die Gesamtkosten der Osteoporose

Abbildung 1: Schätzung der Osteoporose-Gesamtkosten in Österreich in Mill. ÖS; (modifiziert und ergänzt aus den „Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose“ (DAGO), 1996)



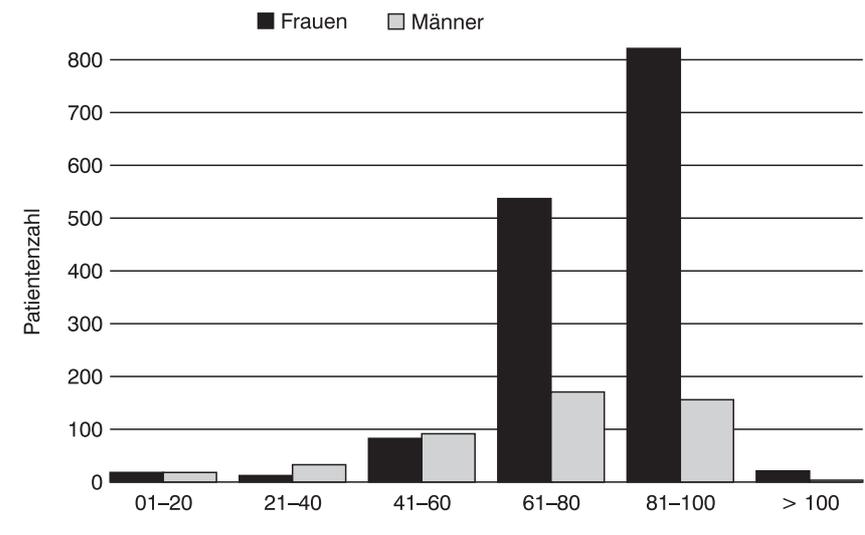
* die Daten zu Krankenhausbehandlung und Folgekosten stammen aus den Jahren 1991 und 1993.

in Österreich auf etwa 3,5 Milliarden ÖS (Abb. 1) [3].

Die Inzidenz der Schenkelhalsfrakturen ist in Österreich in den Jahren 1989 bis 1994 um 19 %, d. h. um durchschnittlich 4 % pro Jahr, angestiegen. Diesem Trend folgend haben 1996 ca. 13.500 Menschen eine Schenkelhalsfraktur erlitten. Gleichbleibend waren zu $\frac{3}{4}$ Frauen und nur zu $\frac{1}{4}$ Männer betroffen [4].

Daten, die im Rahmen eines Projektes der leistungsorientierten Krankenhausfinanzierung für Niederösterreich im Zeitraum Jänner bis September 1996 erhoben wurden, bestätigen diese Zahl. Dort sind alle Patientinnen/en geschlechts- und altersbezogen erfaßt, die wegen einer osteoporotischen Oberschenkelhalsfraktur in den 25 öffentlichen Krankenhäusern

Abbildung 2: Oberschenkelhalsfrakturen in Niederösterreich, Jän.–Sept. 1996 in Altersgruppen (Amt d. NÖ Landesreg., Abt. f. Sanitätsrecht u. Krankenanstalten, Dez. 1996)



Niederösterreichs behandelt worden sind. Die unterschiedliche Inzidenz der Schenkelhalsfrakturen bei Männern und Frauen ist in der Altersgruppe der 60–80-jährigen und der über 80-jährigen deutlich sichtbar (Abb. 2).

Verantwortlich für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied ist der postmenopausale Mangel an Sexualsteroiden. Eine Unzahl von Stoffwechselprozessen, u. a. auch des Knochen- und Mineralstoffwechsels, kann aufgrund dieses Hormondefizits nicht mehr ungestört ablaufen. Insbesondere der Mangel an Östrogenen hat einen hohen Knochenumsatz mit einem Nettoverlust an Knochenmasse und einer erhöhten Frakturrate zur Folge.

THERAPIE

In einer Reihe klinischer Studien konnte gezeigt werden, daß der

Ersatz der fehlenden Sexualsteroiden, in erster Linie der Östrogene, die Entwicklung bzw. das Fortschreiten der postmenopausalen Osteoporose verhindern kann [5, 6, 7]. Ob die Substitution auf oralem oder parenteralem, z. B. transdermale Weg erfolgt, ist theoretisch für den Effekt auf das Skelett von untergeordneter Bedeutung, solange die Dosis hoch genug (osteoprotektiv) ist. Allerdings sollte die HRT niemals aus osteologischer Perspektive allein gesehen werden, nie organotrope sondern immer personotrope Behandlung betrieben werden, sodaß die Route der Applikation, im Sinne einer differenzierenden Nutzen-Risiko-Abwägung, selbstverständlich immer eine wesentliche Rolle spielt.

Großen Einfluß, nicht zuletzt auf die Knochen, haben Art und Anwendungsmodus der häufig in Kombination verwendeten Gestagene. Mit den Gestagenen

der 19-Nortestosteron-Gruppe lassen sich aufgrund der teils stark ausgeprägten Androgen-anabolen und östrogenen Partialwirkungen signifikant höhere Knochendichte-Zuwachsraten erzielen, insbesondere wenn sie in kontinuierlich-kombinierter Form angewendet werden [8]. Diese Therapieform ist als Langzeittherapie auch hinsichtlich Compliance (keine Abbruchblutungen) und Mammakarzinom-Inzidenz (Senkung der Mitoserate) zu bevorzugen [9].

Obwohl die Beziehung zwischen dem Sistieren der ovariellen Hormonproduktion und der Osteoporose schon vor mehr als 55 Jahren beschrieben worden ist, sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bis heute nicht vollständig geklärt [10]. Allerdings haben aus der Vielzahl nützlicher Forschungsergebnisse einige entscheidend zum Verständnis der Östrogen-Wirkung auf den Knochen beigetragen. Nach der 1965 beschriebenen erhöhten Sensitivität des Skeletts gegenüber dem Parathormon in der Postmenopause [11] sind vor allem der 1988 erbrachte Nachweis von Östrogen-Rezeptoren in Knochenzellen [12] und der seit kurzem bekannte komplexe Einfluß der Östrogene auf Zytokine und Wachstumsfaktoren [13] als wissenschaftliche Meilensteine zu sehen.

Östrogene hemmen die Knochenresorption über direkte und indirekte Mechanismen. Sie reduzieren direkt die Aktivität der Osteoklasten über deren autokrine Regulation, indem sie das Verhältnis der von diesen Zellen produzierten Isoformen

des „transforming growth factor β “ (TGF β) modulieren [14]. Darüberhinaus fördern Östrogene die Apoptose der Osteoklasten [15]. Beides führt zur Hemmung der Knochenresorption (Abb. 3).

Die indirekten Mechanismen der Resorptionshemmung werden über Osteoblasten vermittelt. Einerseits hemmen Östrogene die Produktion von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL1) und Interleukin-6 (IL6) in den Osteoblasten. Auf diese Weise wird die Differenzierung von Precursorzellen in Osteoklasten gebremst [16]. Andererseits stimulieren Östrogene in den Osteoblasten die Produktion von TGF β , welcher sowohl die Osteoklasten-Differenzierung als auch die Aktivität reifer Osteoklasten hemmt [17] (Abb. 4).

Ungeachtet des pathophysiologischen Verständnisses hat sich in der Praxis die Hormonsubstitution nicht nur als präventive Maßnahme sondern längst auch als hocheffiziente Behandlung der postmenopausalen Osteoporose etabliert. Bei manifester, fortgeschrittener Osteoporose kann und soll sie mit anderen, nicht hormonellen Therapeutika kombiniert werden. Der Ersatz der Sexualhormone muß bei der postmenopausalen Frau aus grundsätzlichen Überlegungen jedenfalls die Basistherapie sein, darf aber keinesfalls leichtfertig erfolgen. Stets müssen Nutzen und Risiko abgewogen und aus der reichhaltigen Palette der angebotenen Präparate eine auf den individuellen Bedarf der betroffenen Frau abgestimmte, differenzierte Behandlung gesucht werden. Sorgfältige Kon-

trolluntersuchungen, die sich nicht auf ein bestimmtes Organsystem beschränken dürfen, sondern die Hormonwirkung auf den Gesundheitszustand insgesamt erfassen müssen, sind für den Therapieerfolg essentiell. In diesem Sinne gilt es, die Motivation der Patientinnen ebenso wie die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu fördern und die osteologische Perspektive der Hormonersatztherapie aus ganzheitlicher Sicht wahrzunehmen.

Literatur

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res* 1994; 9: 1137–41.
2. Riggs BL, Melton LJ. Involutional Osteoporosis. *NEJM* 1986; 314: 1676–84.
3. Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: Osteoporose Leitlinien, Die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose (DAGO). Kilian, Marburg 1996; 13–20.
4. Österreichisches Statistisches Zentralamt. Okt. 1996.
5. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1: 459–61.
6. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, et al. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int.* 1994; 4: 341–8.
7. Hosking DJ, McClung MR, Ravn P, et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: Epic study two-year results. *J Bone Min Res* 1996; 11 (S1): 133.
8. Munk-Jensen N, Nielsen SP, Bärenholdt O. Four years effect of continuous and sequential estrogen/progestin administration on lumbar spine density. 3rd Int. Symp. on Osteoporosis, Kopenhagen 1990; Proceedings: 2081–3.
9. Wren BG. Hormonal replacement therapy and breast cancer. *Eur Menopause J* 1995; 2: 13–9.

10. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. JAMA 1941; 116: 2465–74.
11. Heaney RP. A unified concept of osteoporosis. Am J Med 1965; 39: 377–80.
12. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 1988; 241: 84–6.
13. Riggs BL, Spelsberg TC. Mechanisms of estrogen action on bone cells. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, et al., (eds.) Osteoporosis '96. Elsevier Science B.V., Amsterdam. 1996; 241–50.
14. Robinson JA, Riggs BL, Spelsberg TC, et al. Osteoclasts and transforming growth factor- β : estrogen mediated isoform-specific regulation of production. Endocrinology 1996; 137: 615–21.
15. Hughes DE, Jilka RL, Manolagas SC, et al. Sex steroids promote osteoclast apoptosis in vitro and in vivo. J Bone Min Res 1995; 10 (S1): 150.
16. Pacifici R, Rifas L, McCracken R, et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin-1 release. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2398–402.
17. Mundy GR. Role of cytokines in bone resorption. J Cell Biochem 1993; 53: 296–300.

Abbildung 3: Östrogene hemmen in vitro die Knochenresorption über direkte Wirkung auf die Osteoklasten: Sie reduzieren deren Aktivität über die vom 'transforming growth factor β ' (TGF β) gesteuerte autokrine Regulation und fördern darüberhinaus die Apoptose (modifiziert nach Riggs [13]).

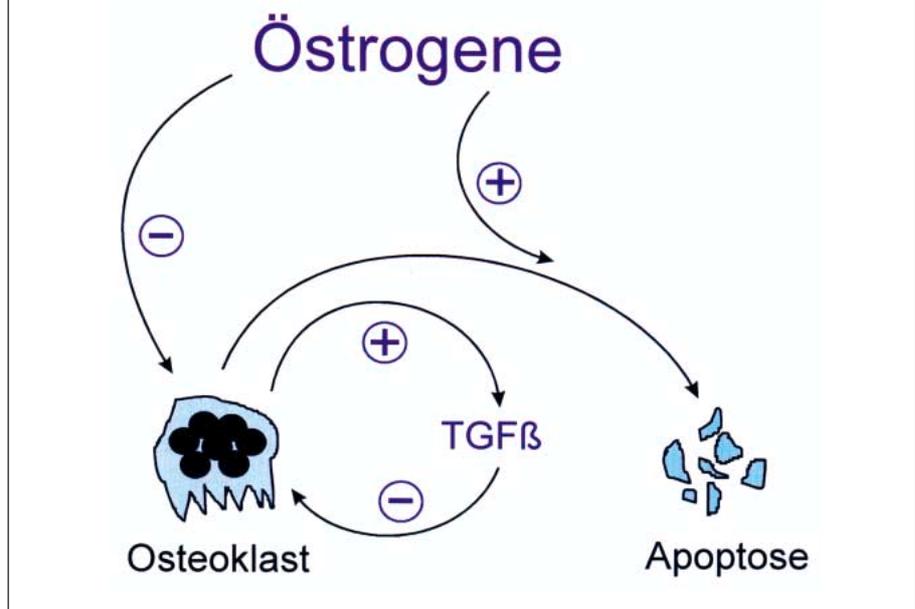
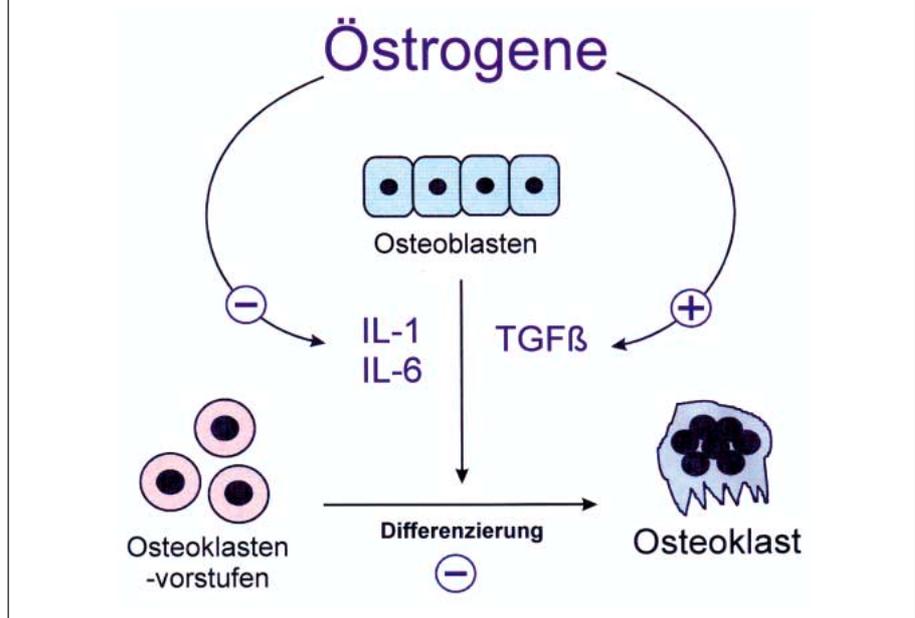
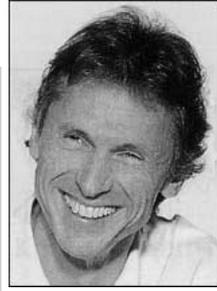


Abbildung 4: Östrogene hemmen in vitro die Knochenresorption indirekt über Wirkung auf die Osteoblasten: Dort reduzieren sie die Produktion von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL1) und Interleukin-6 (IL6) und stimulieren die Produktion von TGF β . Auf diese Weise wird sowohl die Differenzierung von Precursorzellen in Osteoklasten als auch die Aktivität reifer Osteoklasten gebremst (modifiziert nach Riggs [13]).



Prim. Dr. Ewald Boschitsch

Geboren 1949 in Wien. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1975, Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin an der Wiener Allgemeinen Poliklinik und im Gottfried von Preyer'schen Kinderspital, Ausbildung zum Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der I. Universitäts-Frauenklinik Wien. 1983 bis 1990 Oberarzt am Krankenhaus Lainz.



Zahlreiche Auslandsaufenthalte zu Studien- und Forschungszwecken in diversen europäischen Staaten, den USA und Westafrika. 1990 Gründung des Ambulatorium KLIMAX und ärztliche Leitung desselben bis dato.

Arbeitsschwerpunkte: gynäkologische Endokrinologie, im besonderen des Klimakteriums und der Postmenopause, und Osteoporose.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Ewald Boschitsch
Ambulatorium KLIMAX
Ambulatorium für Klimakterium und Osteoporose
A-1060 Wien, Linke Wienzeile 56

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](#)