

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## Östrogene zur Osteoporoseprävention: Wo indiziert?

Birkhäuser M

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (4)*

*(Ausgabe für Schweiz), 22-23*

Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



Homepage:

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.  
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«  
– Wolf-Dieter Storl

synthetische  
**OHNE**  
Zusätze

# Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk  
aus dem *Schneeberg*«  
L A N D



[www.waldweihrauch.at](http://www.waldweihrauch.at)

# Östrogene zur Osteoporoseprävention: Wo indiziert?

M. Birkhäuser

Bei der Frau können osteoporotische Frakturen bei Östrogenmangelzuständen in jedem Alter auftreten [1, 2]. Osteoporotische Frakturen (Wirbelfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen, inklusive Hüftfrakturen) nehmen aber nach der Menopause deutlich zu. Sie sind oft mit einer Einschränkung der Lebensqualität, Hilfs- und Pflegebedürftigkeit sowie einer erhöhten Mortalität (20–25 % für Frakturen des proximalen Femurs) verbunden. Die Einschränkung der Lebensqualität und die Mortalität sind im ersten Jahr nach der Fraktur am höchsten. Jede bereits erlittene Fraktur erhöht das Risiko für weitere Frakturen.

Somit ist eine frühzeitige, korrekte Prävention der Osteoporose entscheidend. Die Prävention der Osteoporose sollte alle Massnahmen umfassen, die verhindern, dass die Krankheit Osteoporose auftritt (Primärprävention) und dass bei Vorliegen einer Osteoporose deswegen Frakturen entstehen (Sekundärprävention, nicht Thema dieses Beitrags). Die sekundäre Prävention setzt in der Regel eine Abklärung voraus, da hier zum Teil Medikamente eingesetzt werden müssen.

Die primäre Prävention hat zum Ziel,

- einen bestmöglichen Wert für die maximale Knochenmasse („Peak-Bone-Mass“) im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter zu erreichen,
- den physiologischen Abbau nach der Menopause und im Alter zu verlangsamen sowie
- den pathologischen Knochenverlust und das Auftreten von Frakturen zu verhindern.

Bei beiden Zielen der Primärprävention kommt aber den endogenen Östrogenspiegeln eine massgebliche Rolle zu: Es ist erwiesen, dass bei Östrogenmangel in der Adoleszenz (primäre/sekundäre Amenorrhö) nur eine suboptimale „Peak-Bone-Mass“ erreicht wird, und auch bei optimaler „Peak-Bone-Mass“ bei Östrogenmangel das spätere Frakturrisiko erhöht ist.

Vor der Menopause sind primär Frauen mit Östrogenmangel jeder Ursache betroffen. Zur Risikogruppe gehören vor allem Frauen mit primären oder sekundären Amenorrhöen bei Anorexie, athletischer Triade, Hyperprolaktinämie, vorzeitiger Menopause – von der heute vor allem auch Frauen nach Chemo- oder Radiotherapie betroffen sind – u. a. m. Bei vorzeitiger Menopause entspricht eine Hormonersatztherapie (HET) einer echten Substitution [3, 4] und ist nicht nur aus der Sicht des Skeletts eine absolute Indikation. Sie stellt bei korrekter Dosierung die altersgemäss physiologische endokrine Balance wieder her. Sofern keine Kontraindikation (wie z. B. ein Östrogen-abhängiges Malignom oder eine Thrombophilie) besteht, entsprechen Nutzen und Risiken derjenigen, welche auch eine endogene altersgerechte Östradiolsekretion besitzt. Für mögliche Alternativen liegen keine zuverlässigen Daten vor, sie müssen aber in bestimmten Fällen wie z. B. bei Anorexie mit

Ablehnung jeder Östrogeneinnahme oder bei Vorliegen einer absoluten KI dennoch eingesetzt werden.

Nach der Menopause beginnt die Wahrscheinlichkeit, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, bei der Frau abrupt anzusteigen [1, 2]. Das mittlere Menopausenalter liegt in Europa bei 51–52 Jahren. Das durchschnittliche „Lebenszeitrisko“ einer osteoporotischen Fraktur beträgt in der Schweiz bei Frauen mit 50 Jahren 51,3 %. Die Schweiz gehört damit zu den Ländern mit dem höchsten Frakturrisiko. Die Inzidenz für Wirbelfrakturen beträgt in der Schweiz bei postmenopausalen Frauen 486/100.000/Jahr. In Abhängigkeit vom Alter steigt die Inzidenz bei postmenopausalen Frauen von 121/100.000/Jahr im Alter von 50 Jahren auf 1537/100.000/Jahr im Alter von 80–85 Jahren. Die Inzidenz für Hüftfrakturen liegt bei Frauen > 50 Jahre bei 621/100.000/Jahr und nimmt ebenfalls exponentiell mit dem Lebensalter zu.

Eine sachgerechte HET verhindert dies und senkt die Frakturrate am Wirbelkörper und Schenkelhals signifikant um 30–40 % [3–7]. Das relative Risiko für Frakturen jeder Lokalisation beträgt in der Women's Health Initiative- (WHI-) Studie unter der Kombination von CEE/MPA 0,76 (CI: 0,69–0,83), unter CEE-Monotherapie 0,70 (CI: 0,63–0,79) (CEE = konjugierte equine Estrogene; MPA = Medroxyprogesteronacetat). Dabei können einige Gestagene (z. B. Norethisteron) die Wirkung der Östrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle verzögert, sodass die Gabe von Östrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur Osteoporoseprävention ist. In der Altersgruppe von 50–59 Jahren ist eine HET zur Prävention von Osteoporose-bedingten Frakturen auch bei Frauen mit niedrigem Risiko wirksam [5–7] und sicher [8–20].

Der Einfluss der HET auf das Mammakarzinomrisiko wird weitgehend vom Körpergewicht bzw. BMI der Frauen bestimmt, denn eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos wird nach längerer Einnahmedauer (> 5–7 Jahre) nur bei Frauen mit Normalgewicht (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) beobachtet. Bei unbehandelten adipösen Frauen ist im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen das Brustkrebsrisiko auf das 2–3-Fache erhöht. In der WHI besteht bei Frauen, welche früher nie eine Hormoneinnahme gehabt hatten, weder für die fixe Kombination von konjugierten Östrogenen plus MPA noch von Östrogenen allein ein erhöhtes Risiko bis zu einer Beobachtungsdauer von 7 Jahren [8, 9]. Nach der Reanalyse der „Oxford Collaborative Group“ von 1997 [10], welche ältere Daten mit zum Teil hochdosierter Östrogengabe miteinschloss, steigt nach 5 Jahren einer Hormoneinnahme das Risiko leicht an (2 zusätzliche Erkrankungsfälle auf 1000 Frauen innert 5 Jahren). Da nur sehr wenige solide HET-Studien > 5 Jahre durchgeführt wurden und da sich die dabei verwendeten Therapieschemen zum Teil stark unterscheiden, sind die heute vorliegenden Daten zur Langzeitanwendung einer HET und zur Bedeutung der Gestagene widersprüchlich. Für die Klinik folgt daraus, dass jede Langzeitgabe (> 5 Jahre) von Hormonen, auch einer Estrogenmonotherapie, einer klaren Indikation bedarf und alle Frauen unter HET über eine mögliche

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Martin Birkhäuser, CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Risikoerhöhung aufgeklärt werden müssen. Auf der Basis der WHI-Daten liegt diese Risikoerhöhung jedoch im Promillebereich und ist damit wesentlich geringer als bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, insbesondere der Adipositas. Seit 2007 kamen aus den USA Signale, dass nach 2002 das Brustkrebsrisiko parallel zu den Verkaufszahlen von Hormonpräparaten absank. Die Erklärung für dieses Phänomen muss offen bleiben, da sich in anderen Ländern wie z. B. England [11] dieser Rückgang neu diagnostizierter Brustkrebsfälle nicht fand, obwohl die Verkaufszahlen von Hormonpräparaten in gleichem Masse wie in den Vereinigten Staaten sanken.

Alle Frauen mit einer intakten Gebärmutter, welche Östrogene anwenden, sollten zum Endometriumsschutz zusätzlich ein Gestagen erhalten. Durch eine fix kombinierte Beigabe des Gestagens zum Östrogen ist der Endometriumsschutz gewährleistet. Frauen nach Hysterektomie benötigen kein Gestagen, ausser in Fällen mit anamnestisch schwerer Endometriose.

Bei jüngeren Frauen (< 10 Jahre Abstand seit der Menopause oder < 60 Jahre) zeigte weder die WHI noch die „Nurses' Health Study“ einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Der Trend geht eher in Richtung eines protektiven Effekts [13–15]. Bei älteren Frauen findet sich hingegen ein geringer Risikoanstieg, sodass aus kardiovaskulärer Sicht ein so genanntes „günstiges Fenster“ für den Beginn einer HET besteht. Das gleiche „günstige Fenster“ besteht auch für das Schlaganfallrisiko [16–18].

Seit Jahren ist bekannt, dass das thromboembolische Risiko dosisabhängig unter einer peroralen Hormonersatztherapie leicht ansteigt (50–59-Jährige, WHI-Studie: 2 zusätzliche Fälle pro Jahr pro 10.000 Frauen). Nach Canonico et al. [19] soll dieser Risikoanstieg durch eine transdermale Östrogengabe vermieden werden.

Die Gesamtmortalität ist bei Frauen < 60 Jahre unter HET signifikant niedriger als in der unbehandelten Kontrollpopulation, bei Frauen > 60 Jahre bleibt die Gesamtmortalität unter HET unverändert [20].

Jede HET sollte so niedrig wie möglich dosiert werden [21–25]. Auch niedrig und ultraniedrig dosierte Präparate beeinflussen den Knochenmineralgehalt und -stoffwechsel günstig [3, 4, 23, 24], doch fehlen entsprechende prospektive randomisierte Studien zur Senkung der Frakturinzidenz.

Heute gelten nach der Internationalen Menopause Gesellschaft folgende Definitionen der Estrogendosierung [23] (Tab. 1):

**Tabelle 1:** Definition der Estrogendosierung der IMS

	Hoch	Standard	Niedrig	Ultra-niedrig
Mikronisiertes 17β-Estradiol (mg) per os	4,0	2,0	1,0	0,5***
Estradiolvalerat (mg) per os		2,0	1,0	
Konjug. equine Estrogene (CEE, p.o.) (mg)*	1,25	0,625	0,3/0,45	
Transdermales 17β-Estradiol-pflaster (µg)	100	50	25	14**

\* CEE in der Schweiz nur via Internationale Apotheke erhältlich.  
 \*\* Ein transdermales Präparat mit 14 µg ist zurzeit nur in den USA erhältlich.  
 \*\*\* Nach neueren Vorschlägen kann die Grenze einer ultraniedrigen Dosierung bei peroraler Gabe von ihrer Skelettwirkung auf 0,25 mg mikronisiertes Estradiol gesenkt werden.

Eine HET sollte mit einer möglichst niedrigen Östrogendosis begonnen und bei Bedarf angepasst werden, um Nebenwirkungen und Risiken möglichst gering zu halten. Dies gilt auch für die Gestagene. Es gibt keine fixe obere Alterslimite für die Weiterführung einer HET, Dosisreduktion und Therapieabbruch müssen jährlich individuell neu entschieden werden.

Obwohl keine direkten Vergleichsstudien mit HET gegenüber Bisphosphonaten im Hinblick auf eine Reduzierung von Knochenbrüchen vorliegen, gibt es keinen Beweis dafür, dass Bisphosphonate oder andere antiresorptive Behandlungen der HET im Bezug auf Wirkung und Risikoprofil überlegen sind. Hingegen ist bei älteren Frauen mit manifester Osteoporose eine spezifische Behandlung erforderlich (z. B. Bisphosphonate, Raloxifen, Denosomab, Strontiumranelat, Teriparatid), deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind. Körperliche Aktivität, ausgeglichene Ernährung, Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen und übermässiger Alkoholkonsum und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D (Tagesbedarf inklusive Ernährung: 1000–1500 mg Kalzium, ≥ 800 I.E. Vitamin D) sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel (siehe auch Empfehlungen der SVGO, [www.svgo.ch](http://www.svgo.ch)).

### ■ Schlussfolgerung

Bei korrekter Anwendung einer HET (individualisierte Indikation, Einsatz der niedrigsten wirksamen Dosis, Anwendung nicht länger als indiziert) überwiegt bei jungen Frauen (Beginn der HET vor dem 60. Altersjahr oder innerhalb der ersten 10 Jahre nach Eintritt der Menopause, so genanntes „günstiges Fenster“) der Nutzen die Risiken. Die Hauptindikation jeder HET bleibt die Behandlung der klimakterischen Beschwerden und die Verbesserung einer wegen Östrogenmangels beeinträchtigten Lebensqualität sowie bei Frauen mit erhöhtem Risiko die Primärprävention der Osteoporose. Bei vorzeitiger Menopause ist es ein Fehler, eine Patientin ohne Kontraindikationen nicht bis zum natürlichen Menopausenalter zu substituieren [25], um danach über die Weiterführung der HET individuell zu entscheiden. Jede HET sollte erst nach genauer Information der Patientin unter Berücksichtigung der persönlichen Nutzen-Risiko-Bilanz begonnen werden, wobei die Indikation regelmässig zu überprüfen ist (mindestens 1×jährlich). Der Beginn einer HET im Alter jenseits des „günstigen Fensters“ zur Prävention einer Osteoporose und von Osteoporose-bedingten Frakturen ist nicht zu empfehlen, da für diese Altersgruppe gut belegte, wirksame und sichere Alternativen (SERMS, Bisphosphonate, Denosomab, Strontiumranelat) zur Verfügung stehen.

Detaillierte Statements und weiterführende Literatur finden sich auf der Webpage der Internationalen Menopause Gesellschaft ([www.imsociety.org](http://www.imsociety.org)).

### Literatur:

- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2010; 21: 381–3898.
- Rizzoli R, Birkhaeuser MH, Burckhardt P, et al. Osteoporose in der Schweiz im Jahr 2008: eine Aufforderung zur Tat. *Schweiz Med Forum* 2008; 8 (Suppl. 45): 1–11.
- Huang A.J, Ettinger B, Vittinghoff E, et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2007; 22: 1791–7.

4. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443–51.
5. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
6. Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M, et al. for The Women's Health Initiative Steering Committee. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *The Women's Health Initiative Controlled Trial. JAMA* 2004; 291: 1701–12.
7. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817–28.
8. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
9. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
11. Farmer R. Persönliche Mitteilung.
12. Mueck AO, Wallwiener D. Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa. *Frauenarzt* 2007; 48: 812–7.
13. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.
14. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
15. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
16. Grodstein F, Manson JE, Stampfer J, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.
17. Hendrix SL, Wasserteil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogens on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.
18. Wasserteil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 2673–84.
19. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
20. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
21. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy Issued on behalf of the Board of the International Menopause Society. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
22. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. On behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267–72.
23. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.
24. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–31.
25. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, et al. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005; 12: 741–8.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)