



ursprünglich zur Behandlung von Klimakterium-Beschwerden:

- vegetative Beschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel, Ohrensausen, Herzklopfen)
- psychische Veränderungen (depressive Stimmung, Nervosität, Schlaflosigkeit, Ermüdbarkeit, emotionale Labilität, Vergesslichkeit, Libidoverlust)
- atrophische Veränderungen von Vagina

„Feminine Forever“ (Robert Wilson, 1966)

zunehmend zur Behandlung von:

- Osteoporose
- KHK
- Verschlechterung der kognitiven Funktionen



1980s:

- mehr Endometrium-Ca nach Östrogengabe
- konnte durch Ergänzung durch ein Gestagen eliminiert werden

Stand 1997 (d.h. vor der HERS-Studie!!!) : Vorteile der HRT belegt durch Kohortenstudien, insbesondere durch die Nurses-Studie (48000 Krankenschwestern)

- Frakturen -40 bis 60%
- Todesfälle durch KHK -40%
- Alzheimer (5.8% vs 16.3%)

In Deutschland: 20% der Frauen in der Postmenopause (3 Mio.), in den USA 38%



1998: HERS (Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study)

- Kein Benefit bei KHK

Women's Health Initiative (WHI)-Studie

16 000 Frauen in den USA

Einfluss von:

- Östrogen (Frauen nach Hysterektomie)
- Östrogen + Gestagen (abgebrochen 2002)

auf die KHK und Hüftfrakturen (Schlaganfall, Krebsrisiko, kognitive Funktionen)

Andere Arme der Studie: low-fat diet, Kalzium, Vitamin D-Effekte.



Table. Hazard Ratios From 3 Hormone Therapy Trials

| Clinical Event     | Hazard Ratio (95% Confidence Interval)        |  |                                     |
|--------------------|---|--|-------------------------------------|
|                    | HERS<br>(Estrogen + Progestin) <sup>5,7</sup> | WHI<br>(Estrogen + Progestin) <sup>6</sup> | WHI<br>Estrogen Alone <sup>14</sup> |
| CHD events         | 0.99 (0.80-1.22)                              | 1.29 (1.02-1.63)                           | 0.91 (0.75-1.12)                    |
| Stroke             | 1.23 (0.89-1.70)                              | 1.41 (1.07-1.85)                           | 1.39 (1.10-1.77)                    |
| Pulmonary embolism | 2.79 (0.89-8.75)                              | 2.13 (1.39-3.25)                           | 1.34 (0.87-2.06)                    |
| Breast cancer      | 1.30 (0.77-2.19)                              | 1.26 (1.00-1.59)                           | 0.77 (0.59-1.01)                    |
| Colon cancer       | 0.69 (0.32-1.49)                              | 0.63 (0.43-0.92)                           | 1.08 (0.75-1.55)                    |
| Hip fracture       | 1.10 (0.49-2.50)                              | 0.66 (0.45-0.98)                           | 0.61 (0.41-0.91)                    |
| Death              | 1.08 (0.84-1.38)                              | 0.98 (0.82-1.18)                           | 1.04 (0.88-1.22)                    |
| Global index†      | ...   | 1.15 (1.03-1.28)                           | 1.01 (0.91-1.12)                    |

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; WHI, Women's Health Initiative; ellipses, not calculated.

\*Data are based on the intent-to-treat analyses. For the primary CHD events outcome (myocardial infarction plus CHD death), the 3 trials had similar numbers of events and thus similar power. For other outcomes the smaller HERS trial had fewer events and less precise hazard ratios.

†The global index was composed of the first occurrence of any of the events listed in the table.

JAMA. 2004;291:1769-1771

Verdopplung nach 10 Jahren des Brustkrebsrisikos für Frauen ohne  
Hysterektomie bestätigt in der Million Women Study (2003)



**March 2, 2004. Clinical Alert: NIH Asks Participants in Women's Health Initiative Estrogen-Alone Study to Stop Study Pills, Begin Follow-up Phase**

JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.

**Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.**

WHI Study Finds No Heart Disease Benefit, Increased Stroke Risk With Estrogen Alone, April 13, 2004

**Conclusion: CEE should not be recommended for chronic disease prevention in postmenopausal women.**

Estrogen-Alone Hormone Therapy Could Increase Risk of Dementia in Older Women, June 22, 2004

**Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study.**

For women aged 65 years or older, hormone therapy had an adverse effect on cognition, which was greater among women with lower cognitive function at initiation of treatment.

JAMA. 2004 Jun 23;291(24):2959-68



Bei etwa 3 Millionen behandelten Frauen gab es schätzungsweise in Deutschland jährlich durch HRT:

- 2200 koronare Ereignisse
- 2600 Schlaganfälle
- 2600 Lungenembolien

Aktualisierte Empfehlungen:

- nur bei ausgeprägten menopausalen Beschwerden (Rückkehr zur ursprünglichen Indikation!) – möglichst kurze Behandlung mit möglichst niedrigen Dosen, eher bei jüngeren als bei älteren Frauen (weniger bzw. sogar keine KHK)
- nicht mehr zur Prävention der Osteoporose, KHK, etc. bei postmenopausalen Frauen

KI verschärft:

- Erkrankungen der Leber und Gallenwege
- Hypertonus
- Venenthrombosen (Faktor V, Rauchen)
- das Bestehen oder eine familiäre Prädisposition zu hormon-abhängigen Tumoren (Brust, Uterus)



| Substanz  | Handelsname                             | Tagesdosis [mg] | Applikation |
|---|---|-----------------|-------------|
| <b>Östrogene</b>  |   |                 |             |
| Estradiol   | Kontinuierlich. Nur nach Hysterektomie! |                 |             |
|   | Estrifam <sup>®</sup>                   | 2-4             | p. o.       |
|   | Estraderm <sup>®</sup> TTS              | 0,025-0,1       | transdermal |
|   | Estring <sup>®</sup>                    | 0,0075          | Vaginalring |
| Estradiolvalerat  | Progynova <sup>®</sup>                  | 0,5-2           | p. o.       |
| konjugierte Östrogene                                   | Presomen <sup>®</sup>                   | 0,3-1,25        | p. o.       |
| Estriol   | Estriol Ovulum <sup>®</sup>             | 0,5             | vaginal     |
|   | Ovestin Creme <sup>®</sup>              | 0,15-0,5        | lokal       |
| <b>Östrogen/Gestagen-Kombinationen</b>                  |   |                 |             |
| <i>sequentiell</i>                                      |   |                 |             |
| Estradiolvalerat + Norethisteronacetat                  | Mericomb <sup>®</sup>                   | 2/1             | p. o.       |
| Estradiolvalerat + Norgestrel                           | Cyclo-Progynova <sup>®</sup>            | 2/0,5           | p. o.       |
| Störende Abbruchsblutungen, aber weniger Endometrium-CA |   |                 |             |
| <i>kontinuierlich</i>                                   |   |                 |             |
| Estradiol + Norethisteronacetat                         | Kliogest <sup>®</sup>                   | 2/1             | p. o.       |
|   | Merigest <sup>®</sup>                   | 2/0,7           | p. o.       |
|   | Estragest TTS <sup>®</sup>              | 0,025/0,125     | transdermal |
| Blutungsfreiheit in 70%                                 |   |                 |             |



Die Ergebnisse einer AOK-Untersuchung (4% der niedegelassenen Gynäkologen)

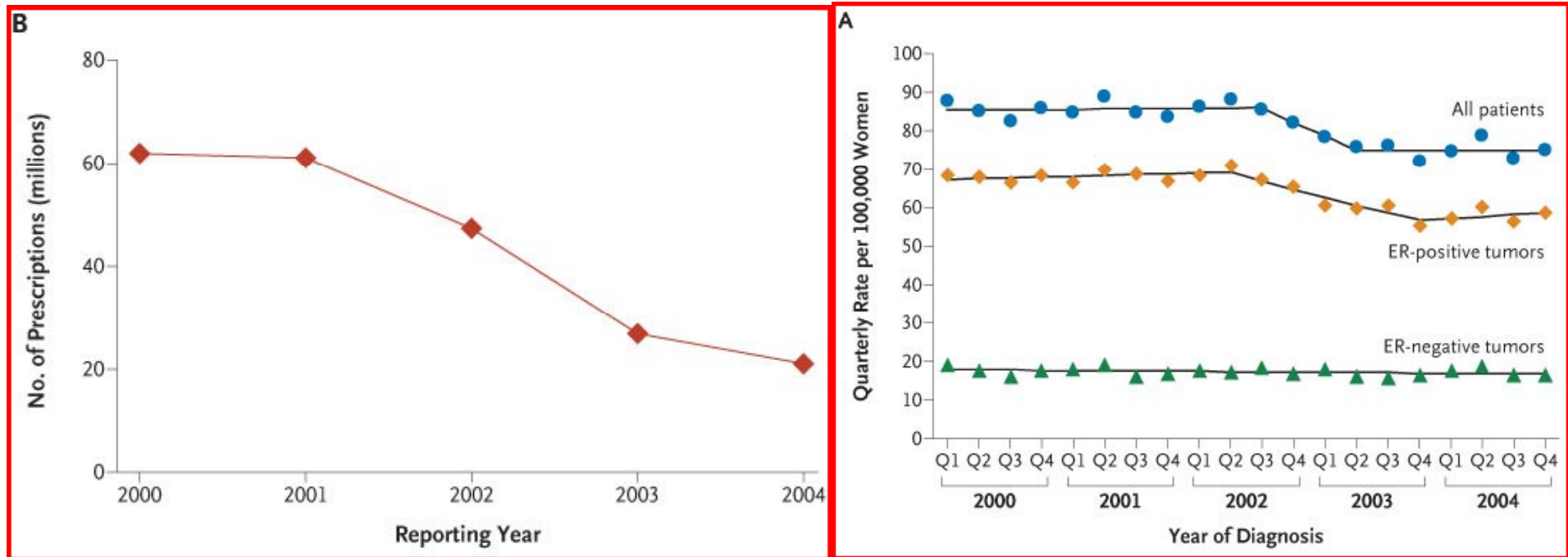
- „Zu wenige Frauen erhalten eine HRT“ – 43%
- „Risiken der HRT werden überbewertet“ – 79%
- „HRT schützt vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Demenz“ – 33%
- „Hormongabe ist wichtig, um den Alterungsprozess zu verzögern“ – 50%
- Besonders hormonfreundlich – männliche Frauenärzte >60 J.

Gründe:

- Kaum Kenntnisse der BfArM- und AkdÄ-Empfehlungen
- Jede zweite gynäkologische Fortbildung wird durch die Industrie finanziert

Deutsches Ärzteblatt, 18. Juli 2005

Lage 2005: Rückgang um 60% im Vgl. zum Höhepunkt (1999), aber immer noch 1,4 Mio. kontinuierlich behandelte Frauen



PM Ravdin et al. NEJM, Volume 356:1670-1674 [April 19, 2007](#)



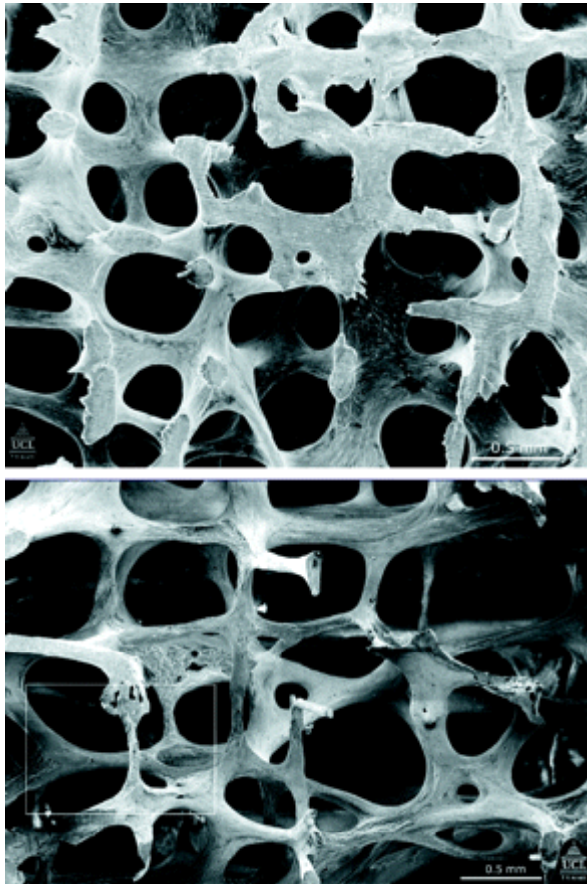
1980s:

- mehr Endometrium-Ca nach Östrogengabe
- konnte durch Ergänzung durch ein Gestagen eliminiert werden

Stand 1997 (d.h. vor der HERS-Studie!!!) : Vorteile der HRT belegt durch **Kohortenstudien**, insbesondere durch die Nurses-Studie (48000 Krankenschwestern)

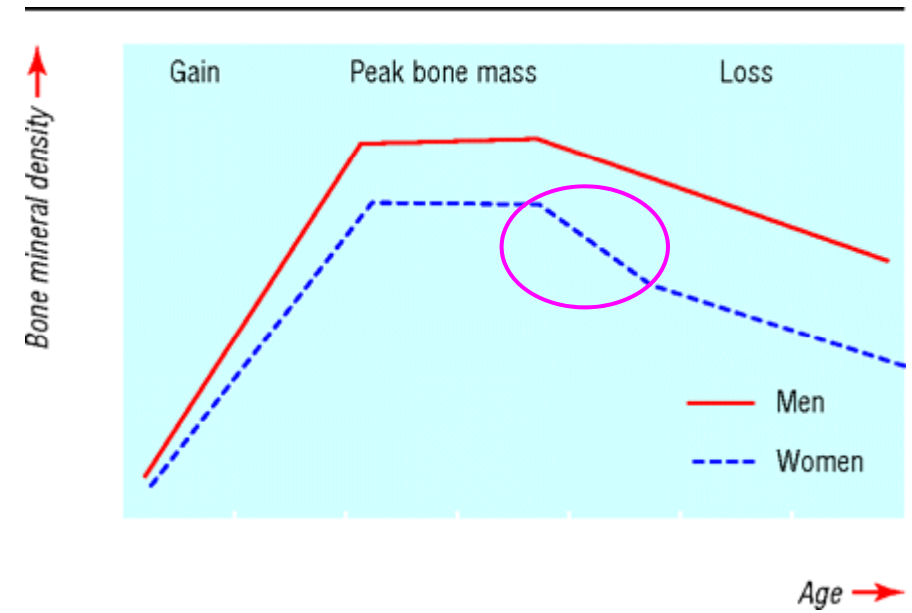
- Frakturen -40 bis 60%
- Todesfälle durch KHK -40%
- Alzheimer (5.8% vs 16.3%)

In Deutschland: 20% der Frauen in der Postmenopause (3 Mio.), in den USA 38%



30 J.

70 J.





|                   | Typ I                  | Typ II                               |
|-------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Ursache           | Östrogen-Mangel        | Ca-, Vit.D-Mangel                    |
| Betroffen         | Frauen insb. 45-55 J.  | Beide Geschlechter ab 40 J.          |
| Häufige Frakturen | Wirbel                 | Schenkelhals                         |
| Pathogenese       | Osteolytische Zytokine | Sekunderär<br>Hyperparathyreoidismus |
|                   |                        |                                      |

Unterernährung und Untergewicht (BMI<18)

Geringere Körperaktivität

Rauchen, Alkohol

Prädisponierende Genvarianten

Medikamentös (Glukokortikoide, Heparin)

Längere Immobilisierung



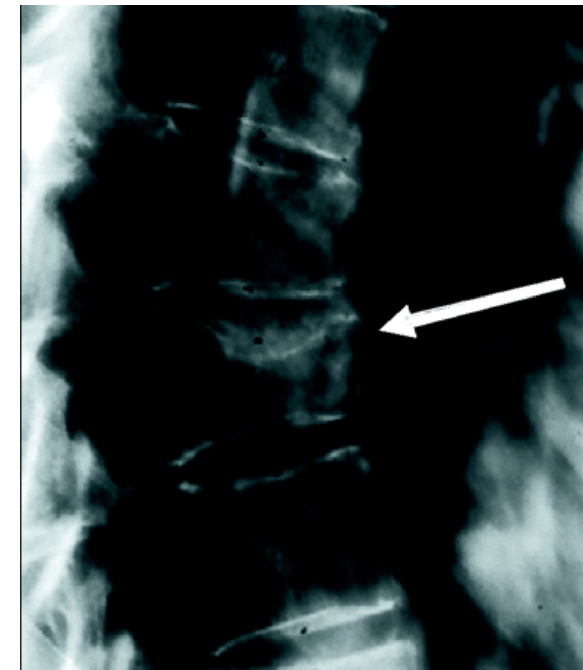
insgesamt: 495 000 osteoporotische Frakturen/Jahr. Davon

- Wirbelfrakturen: 225 000
- Schenkelhalsfrakturen: 135 000 (24% Ein-Jahr –Mortalität!)
- Radiusfrakturen: 80 000
- Sonstige Frakturen: 95 000

Betroffen sind **30%** der Frauen und **10%** der Männer >50 J.

Gesamtkosten >3 Mld. €/Jahr

Rezidivrate 20%/Jahr





- Calcium (1g/d Ca - Gehalt der Tabletten beachten!!! Am besten Ca-Bikarbonat geben -> 40% Ca)
- Nur in Kombination mit Vitamin D<sub>3</sub> (400 -1000 E/T) wirksam, v.a. gegen nicht-vertebrale Frakturen
- Basis aller Therapieschemata (nicht belegbar durch die Verordnungszahlen!! -> **anhaltender Rückgang um 40% seit 2004**).  
Alleingabe nur bei Typ II. Bei Typ I in Kombination mit Bisphosphonaten oder mit Raloxifen.
- Verlangsamung aber kein Aufhalten des Knochenabbaus
- Hyperkalziurie oder Hyperkalzämie bei Überdosierung
- Schlechte Studienlage für die viel teureren Vit. D<sub>3</sub>-Derivate. Bisher kein zusätzlicher Nutzen belegt



## Stickstoffhaltige Bisphosphonate:

### Alendronat (Langzeitdaten zu Therapiesicherheit)

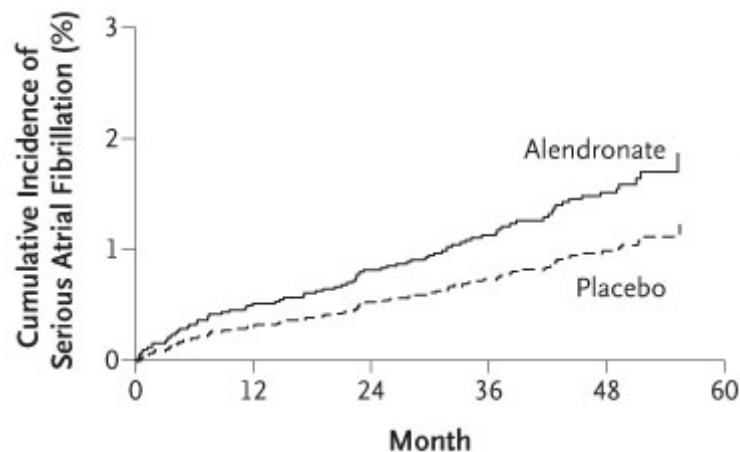
- Stabile Analoga von Pyrophosphat
- WM: Bindung von Knochenmineralien -> Aufnahme in die Osteoklasten -> Störung der Cholesterin-Synthese -> Hemmung der Ras-Prenylierung und dadurch der Osteoklasten
- Reduziert Wirbel- und Schenkelhalsfrakturen bei post-menopausalen Frauen um 50% belegt (FIT I-Studie, HIP-Studie)
- Keine sicheren Effekte auf Glukokortikoid-induzierte Osteoporose
- Indikationen: postmenopausale Osteoporose, Tumorosteopathie



Sehr lange Speicherung im Knochen (Jahre), keine Metabolisierung (geringe Toxizität)

Gabe:

- Alendronat - täglich oder wöchentlich, mit einem Glas Wasser mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, danach 30 Min nicht hinlegen – Gefahr einer Ösophagitis!
- Ibandronat – monatlich, oral (wie oben)
- In D. zur Osteoporose-Beh. noch nicht zugelassen: Zolendronat – jährlich, i.v. (Black et al., NEJM 2007, 356(18):1809-22)



<- zolendronat ähnlich

Cummings et al. 356 (18): 1895, Figure 1 May 3, 2007



- In bis zu 10% der Patienten, die aufgrund einer metastasierenden Krebserkrankung N-haltige Bisphosphonate (hauptsächlich Pamidronat und Zoledronat, höhere Dosen!) i.v. bekommen haben.
  - Zahnsanierung bei Patienten vor Beginn der Bisphosphonat-Therapie?
  - ausreichend Antibiotika und sorgfältiger Wundnaht nach Zahnextraktion
  - Druckstellen vermeiden (keine Prothesen tragen)
- Prävalenz für Alendronat und Osteoporose unbekannt (sehr wahrscheinlich viel niedriger)

*Figure 2. Osteonecrosis of the palatal torus in a patient with osteoporosis taking alendronate.*



*Figure 1. Osteonecrosis of the right mandible after tooth extraction in a patient taking zoledronic acid for metastatic breast cancer.*





## Strontiumranelat

- „Neu/alt“, in Deutschland seit 2004 auf dem Markt
- Zweiwertiges Erdalkalimetall mit Ca-ähnlichen Eigenschaften
- Substituiert Ca und stabilisiert dadurch die Hydroxylapatitkristalle
- Senkung der vertebrealen ( ARR 11.9%, Meunier, NEJM, 2004) und nicht-vertebralen (ARR 1.7%, Reginster, 2005) Frakturen
- Kosten vergleichbar mit Bisphosphonaten
- UAW: Durchfall, Kopfschmerzen, **2007: DRESS** (auch Todesfälle): **Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms**, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
- CAVE bei Thromboembolierisiken (OR=1.5, CD005326 )



## Raloxifen (Selektiver ER-Modulator = SERM, nur postmenopausale Osteoporose)

- wirkt östrogenagonistisch auf den Knochen- und Cholesterinstoffwechsel, aber östrogenantagonistisch an Brust- und Uterusgewebe
- Untergeordnete Rolle, weil keine Senkung der nicht-vertebralen Frakturen
- Weniger Mamma-Ca, aber 3x mehr Thromboembolien aber auch eine Abnahme von kardiovaskulären Ereignissen bei Frauen mit hohem kardialen Risiko
- rückläufig
  
- Teriparatid
  - Ein PTH-Fragment (PTH wirkt osteoanabolisch in niedrigen, intermittierenden Dosen)
  - Wirksamer als Alendronat (nach 18 Monaten Wirbelfrakturen von 14 auf 5% gesenkt), auch nach Glucocorticoiden (Saag, NEJM, 2007), aber 10x teurer (>7000 €/J), s.c. Gabe
  - Behandlung begrenzt auf 18 Monate wegen Knochentumoren in Tierversuchen



- Fluoride – stimulieren Osteoblasten. Nutzen umstritten, Erhöhung der nicht-vertebralen Frakturen bei Überbehandlung (Dosis, Zeit), nur noch eine geringe Rolle, Verschreibungen rückläufig
  
- Calzitonin
  - Nasal oder parenteral
  - Hemmung der Osteoklasten, Analgesie
  - Effekte unklar, aber wahrscheinlich weniger wirksam als Biphosphonate
  - 3000 €/J
  
- Hormonersatztherapie (Östrogen/Gestagen) – wegen UAW nur bei Unverträglichkeit von Medikamenten der 1. Wahl (extrem selten)



Typ I  
(Östrogenmangel)

Typ II (Ca, Vitamin D3-  
Mangel)

Ca + Vitamin D3 (Basis)\*

immer mit

Bisphosphonaten

häufig mit

Bisphosphonaten

oder mit

Strontiumranelat\*\*

Strontiumranelat\*\*

Ggf. Schmerztherapie

\*Nierensteine in der Anamnese beachten

\*\*bei GI-Beschwerden bzw. Risiken



Prävalenz der Osteoporose insgesamt: 3 Millionen haben eine *manifeste* Osteoporose (=Knochenbruch ohne adäquates Trauma)

- 9 Millionen Deutsche (davon 80% Frauen) haben ein *erhöhtes Risiko*, an Osteoporose zu erkranken (=Osteopenie = “präklinische” bzw. “nicht-manifeste Osteoporose”)
  - – WHO-Definition, die z. T. auf einer Messung der Knochendichte basiert, die für Frakturen nicht prädiktiv ist. Messungen der Knochendichte werden durch die Kassen nicht mehr erstattet (nur noch als IGeLs)

### *nicht-medikamentös*

- Ernährung (Milch und Milchprodukte)
- Sport
- Hüftprotektor - wahrscheinlich kein Effekt (CD001255)



## *medikamentös*

- Calcium (1 – 1,5 g/T) und Vitamin D
  - Die Verordnung im Jahr 2004 ist um 45% zurückgegangen, leichte Erholung 2005 (Erstattungsfähigkeit nur bei manifester Osteoporose). Echte Unterversorgung oder kein Problem? Denn:
    - Effekt signifikant nur bei Therapietreue >80%, +17% Nierensteine (Jackson et al., NEJM 2006;354:669-683)
  
- “Behandlung” einer nicht-manifesten Osteoporose mit Alendronat (Jahresumsatz weltweit 3,2 Mld. \$) sinnvoll?
  - wirksam nur in der Subgruppe mit T-Scores <-2,5 (FIT II-Studie)
  - Um eine Fraktur zu verhindern muss man 81 Frauen 4,2 Jahre kontinuierlich behandeln (€ 160 000, d.h. 10x mehr als bei manifester Osteoporose)