

Gynäkologische Endokrinologie 2015 ·
13:188–194
DOI 10.1007/s10304-015-0027-1
Online publiziert: 21. August 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Redaktion

M. Birkhäuser, Basel
A.O. Mueck, Tübingen
O. Ortman, Regensburg

**M. Birkhäuser**

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern, Basel, Schweiz

Menopausale Hormontherapie zur Frakturprävention

Eine Standortbestimmung

Die beiden neuen internationalen Leitlinien, der Global Consensus [1] und die Empfehlungen der International Menopause Society (IMS; [2]) empfehlen die menopausale Hormontherapie (MHT) als eine Methode der ersten Wahl zur Frakturprävention. Auch die neueren deutschsprachigen Empfehlungen zur MHT – die deutschen „Anwendungsempfehlungen für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause“ von 2012 [3], die österreichischen Empfehlungen von 2011 [4], die Standortbestimmung des Zürcher Gesprächskreises von November 2014 [5] und die schweizerischen Empfehlungen von 2015 [6] – schließen sich bei der Indikation zur Frakturprävention mittels MHT der Sicht der IMS an. Diese Haltung stützt sich auf neue Daten zu Nutzen und Risiken der MHT aus randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) wie der Women's Health Initiative (WHI) und der Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) sowie auf Daten aus soliden Beobachtungsstudien.

Die am 1. September 2014 außer Kraft gesetzten S3-Leitlinien zur MHT [7] basierten dagegen noch auf der älteren bis 2009 publizierten Literatur. Sie kamen für die Frakturprävention zur restriktiven Schlussfolgerung, dass bei Frauen mit hohem Frakturrisiko eine MHT zur Prävention einer osteoporotischen Fraktur – unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Abwägung – nur eingesetzt werden kann, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht. Der Dachverband Osteologie (DVO) wiederum stuft in seinen letzten Leitlinien von

2014 [8] die Therapieeffizienz von Östrogenen in Bezug auf Fragilitätsfrakturen an allen Lokalisationen in die höchste Kategorie (A) ein. Unverständlich ist aber, warum die Einschränkung beibehalten wird, dass die Prävention einer Osteoporose mit der MHT nur bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen ist, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Denn die Therapieeffizienz dieser Alternativen bei Frauen, die sich in den ersten 10 Jahren nach der Menopause befinden und noch kein erhöhtes Frakturrisiko haben, ist bisher formell nicht belegt worden – im Gegensatz zur MHT (s. unten).

Die Leitlinien und Empfehlungen zur Frakturprävention sind somit teilweise widersprüchlich. Dies erschwert es dem Praktiker, sich über Indikation, Nutzen und Risiken der Frakturprävention mittels MHT zu orientieren. Daher drängt sich eine Standortbestimmung auf.

Heute, 12 Jahre nach der Publikation der ersten Ergebnisse der WHI, setzt sich nach der zeitweise emotionalen Debatte der Jahre 2002–2009 wieder ein rationaler Umgang mit der MHT durch. Der Begriff „evidenzbasiert“ wird wieder so verstanden, dass „gute Evidenz“ nicht nur mit „RCT“ gleichzusetzen ist. Somit fällt nicht nur die WHI unter „gute Evidenz“, sondern alle qualitativ hoch stehenden Studien, deren Studienpopulation und Grunddaten mit unseren eigenen Patientinnen übereinstimmen und deren Resultate daher auf unsere mitteleuropäische Praxispopulation übertragbar und anwendbar sind. Zu den auf unsere Sprechstunden anwendbaren großen und so-

lid durchgeführten Beobachtungsstudien gehören v. a. die Nurses' Health Study (NHS), die Auswertungen der UK General Practice Research Database (GPRD) und die EPIC/ESTHER/E3N-Studien, die als exzellente Beobachtungsstudien im absoluten Evidenzranking zwar hinter den RCT liegen, aber der in unseren Ländern zu behandelnden Population in den meisten Kriterien besser entsprechen als die WHI, auch wenn bestimmte Bias nicht ausgeschlossen werden können.

Evidenzbasiert heißt dagegen nicht, dass Daten aus einer RCT in jedem Fall überlegen sind, sondern dass die beste auf die konkret zu behandelnde Population übertrag- und anwendbare Evidenz heranzuziehen ist. Diese Regel gilt insbesondere für den Stellenwert einer transdermalen Hormongabe im Vergleich zur peroralen MHT. Diese hinsichtlich des Thromboembolie- und Schlaganfallrisikos entscheidende Frage wurde bis heute in keiner aussagekräftigen RCT adressiert, doch können wir uns auf gute Beobachtungsstudien stützen, die insbesondere aus der großen und zuverlässigen britischen Datensammlung, der GPRD, stammen.

Zum Umdenken in der praktischen Gewichtung klinischer Studien führte v. a. die Anerkennung der Tatsache, dass Alter, Adipositas und häufige vorbestehende Krankheiten wie eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus zu Beginn einer MHT für die Nutzen-Risiko-Balance entscheidend sind. Da diese Überlegungen bei der Rekrutierung der Teilnehmerinnen für die WHI missachtet wurden, fielen die Resultate dieser RCT teils ungünstig aus. In der Folge wurden in zahlreichen älteren Empfehlungen und

Infobox 1 Allgemeine altersunabhängige Maßnahmen zur Frakturprävention

- Erhalt der Mobilität
- Vermeiden von Stürzen
- Korrektur von Ernährungsdefiziten, tägliche Zufuhr von mindestens
 - 1000 mg Kalzium,
 - 800–2000 IE Vitamin D und
 - 1 g/kgKG Protein

Leitlinien bis hin zu den neuesten DVO-Leitlinien von 2014 [8] bei der Beurteilung der MHT die Risiken über- und der Nutzen unterbewertet. Heute wissen wir, dass bei gesunden Frauen vor dem 60. Lebensjahr die Risiken einer MHT gering sind, das Sicherheitsprofil gut ist und somit bei korrekter Indikation der Nutzen überwiegt [1, 2]. Dies gilt auch für ihren Einsatz zur Frakturprävention.

Allgemeine Empfehlungen zur Frakturprävention

Für die MHT zur Prävention von Fragilitätsfrakturen bei peri- und postmenopausalen Frauen gilt der Grundsatz, dass sie immer im Rahmen einer umfassenden Strategie zur Erhaltung der Gesundheit eingesetzt werden muss. Dazu gehören eine gesunde Ernährung mit ausreichender Kalzium-, Vitamin-D- und Eiweißzufuhr, ausreichende Bewegung und eine gezielte Sturzprophylaxe (■ Infobox 1; [8–10]). Zu berücksichtigen ist, dass die Kalziumzufuhr möglichst mit der Nahrung erfolgen sollte, dass der Vitamin-D-Bedarf beim älteren Menschen höher ist als beim jungen und dass Tranquilizer und Antidepressiva das Sturzrisiko steigern [8–10]. Gerade wenn bei vasomotorischen Beschwerden der Einsatz von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) als Alternative zur MHT erwogen wird, muss das dadurch erhöhte Frakturrisiko mitbedacht werden. Zu den allgemeinen präventiven Maßnahmen gehört auch eine gezielte Beratung hinsichtlich des verantwortungsvollen Umgangs mit Genussmitteln wie Zigaretten oder Alkohol.

Menopausale Hormontherapie zur Frakturprävention

Relatives Risiko

Die gesamte Literatur stimmt darin überein, dass eine sachgerechte MHT den durch ein Östrogendefizit beschleunigten Knochenstoffwechsel normalisiert und dadurch einen Knochenmasseverlust verhindert [10, 11]. Durch diesen osteoprotektiven Effekt der MHT wird das Absinken der Knochendichte bis zur Frakturschwelle verzögert und so die Frakturrate gesenkt. Es ist mehrfach gezeigt worden, dass in der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen eine MHT zur Prävention von osteoporosebedingten Frakturen auch bei Frauen mit niedrigem Risiko wirksam, sicher und kosteneffektiv ist (■ Tab. 1; [11–16]). Eine MHT senkt das Frakturrisiko an allen vertebrealen und nichtvertebralen Lokalisationen signifikant, die Reduktion liegt in einem Bereich von 25 bis 40% [11–16]. Einige Gestagene, so beispielsweise Norethisteron, können die günstige Wirkung der Östrogene verstärken [9].

In mittlerer Dosierung (2 mg/Tag Östradiol, 0,625 mg/Tag konjugierte equine Östrogene (CEE) p.o., 50 µg/Tag Östradiol transdermal) ist eine MHT mit Östrogenen allein oder kombiniert mit Gestagenen zur Verhinderung eines Knochenverlusts in der frühen Postmenopause und zur Vermehrung der Knochenmasse in der späten Postmenopause und somit zur Senkung der Frakturrate genauso wirksam wie Bisphosphonate [17]. Zusätzlich verlangsamt die MHT das Absinken der Höhe und des Turgors der Zwischenwirbelscheiben.

Einerseits wirkt die MHT somit präventiv dem nach der Menopause beschleunigten Knochenumsatz entgegen und kann den dadurch hervorgerufenen Knochenabbau verhindern. Andererseits trägt sie über den Erhalt der Höhe und des Turgors der Zwischenwirbelscheiben, der natürlichen „Stoßdämpfer“, zur Vermeidung von Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper bei. Durch das Aufrechterhalten der Funktionalität der Zwischenwirbelscheiben wird das vertebrale Frakturrisiko vermindert – zusätzlich zum schon länger bekannten Mecha-

nismus über den Erhalt der Knochenmasse [18–20].

Dabei muss betont werden, dass die signifikante Senkung des Frakturrisikos durch eine MHT in der WHI auch bei jüngeren Frauen ohne besondere Risikofaktoren für Osteoporose nachgewiesen werden konnte. Die Wirkung aller heute auf dem Markt verfügbaren präventiven Alternativen, z. B. von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), Bisphosphonaten oder Denosumab, wurde dagegen nur bei älteren Frauen (Durchschnittsalter >65 Jahre) mit bereits mäßig bis stark erhöhtem Frakturrisiko untersucht [21]. Da für die WHI präferenziell Frauen ohne vasomotorische Beschwerden rekrutiert wurden, die ein geringeres Frakturrisiko aufweisen als Frauen mit mittleren bis schweren Wallungen [22], wurde die präventive Wirkung einer MHT in dieser Studie sogar bei Frauen mit unterdurchschnittlichem Frakturrisiko gesichert.

Absolutes Risiko

Werden die Resultate der WHI als absolutes Risiko ausgedrückt, ergibt die präventive Wirkung der MHT während der Interventionsphase eine Verminderung des Frakturrisikos um 51 Fälle pro 10.000 Frauenjahre (FJ) für CEE plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) bzw. um 61 Frakturen pro 10.000 FJ für CEE allein [11]. Anders ausgedrückt entspricht die Anzahl der Studienteilnehmerinnen unter CEE-Monotherapie bzw. unter CEE + MPA, bei denen eine Fraktur über eine Periode von 5 Jahren verhindert wurde, 27,1 bzw. 21,8. Ökonomische Berechnungen ergaben, dass der Einsatz der MHT zur Frakturprävention kosteneffektiv ist [11, 23].

Wirkung einer niedrig dosierten Hormontherapie

Niedrig und ultraniedrig dosierte Präparate mit Östrogenen allein oder Östrogenen plus Gestagen beeinflussen den Knochenmineralgehalt und Knochenstoffwechsel im Durchschnitt günstig [24, 25], Daten zur Senkung des Frakturrisikos durch eine niedrig dosierte MHT liegen leider noch nicht vor.

➔ **Mit zunehmender Reduktion der täglichen Östradioldosis nimmt die Nonresponderrate zu.**

Der Prozentsatz dieser „Präventionsversager“, d. h. der Patientinnen mit einem Knochenmineraldichte(BMD)-Verlust an der Lendenwirbelsäule (LWS) von >2% innerhalb von 26 Lunarmonaten, erreicht unter einer niedrig dosierten MHT 8% und unter ultraniedrig dosierten Präparaten 13–22%. Im Vergleich dazu nahm in der Placebogruppe die BMD an der LWS bei 51% der Probandinnen um >2% ab [26]. Deshalb empfiehlt sich bei der Wahl einer niedrig dosierten MHT mit dem Ziel einer Frakturprävention eine Kontrolle der BMD mittels DEXA nach 2–3 Jahren. Im Übrigen fehlen Langzeitdaten mit niedrigen und ultraniedrigen Östrogendosierungen nicht nur zur Senkung der Frakturinzidenz, sondern auch zum Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System und das Krebsrisiko.

Das günstige Zeitfenster

Risiken und Nutzen einer MHT bei Frauen in der menopausalen Übergangszeit und der frühen Postmenopause, d. h. bis zu 10 Jahre nach der Menopause oder bis zum Alter von 60 Jahren, unterscheiden sich von jenen bei älteren Frauen in der späteren Postmenopause [1, 2, 27, 28].

RCT und Beobachtungsstudien liefern übereinstimmend solide evidenzbasierte Daten für eine Senkung der koronaren Herzkrankheit und der Gesamtmortalität bei Frauen, wenn diese vor dem 60. Lebensjahr oder innerhalb der ersten 10 postmenopausalen Jahre mit einer mittleren Dosierung einer Östrogenmonotherapie behandelt werden (■ Tab. 2; [28–32]). Jenseits dieses günstigen Zeitfensters und insbesondere bei Frauen >70 Jahre kann der Beginn einer MHT das kardiovaskuläre Risiko ansteigen lassen [27–31]. Bestimmte Gestagene, z. B. MPA, können den günstigen Östrogen-effekt abschwächen [33], andere wie Norethisteronacetat [32], Dydrogesteron, Dienogest und mikronisiertes Progesteron scheinen dies weniger oder nicht zu tun [1–6].

Gynäkologische Endokrinologie 2015 · 13:188–194 DOI 10.1007/s10304-015-0027-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

M. Birkhäuser

Menopausale Hormontherapie zur Frakturprävention. Eine Standortbestimmung

Zusammenfassung

Menopausale Hormontherapie, Knochenstoffwechsel und Frakturprävention. Aufgrund der heute vorliegenden Daten ist die Wirksamkeit einer menopausalen Hormontherapie (MHT) zur Verhinderung eines östrogenmangelbedingten Anstiegs des Knochenstoffwechsels und zur primären Prävention von Fragilitätsfrakturen unbestritten. Dabei ist die ausreichende Versorgung mit Kalzium, Vitamin D und Eiweiß eine entscheidende Voraussetzung für einen normalen Knochenstoffwechsel und damit für eine wirksame hormonale oder medikamentöse Prävention von Fragilitätsfrakturen. Zusammen mit einer gesunden Ernährung, einer ausreichenden körperlichen Aktivität und dem Vermeiden von Faktoren, die das Sturzrisiko steigern, trägt die MHT wesentlich zur Senkung des Frakturrisikos in der Peri- und frühen Postmenopause bei.

Therapeutischer Stellenwert der menopausalen Hormontherapie. Bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und einem Alter von unter 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause ist die MHT eine Therapie der ersten Wahl zur

Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und von osteoporotischen Frakturen. Jede MHT muss individualisiert sein. Wird die MHT optimal an die persönliche Patientengeschichte, die Familienanamnese, die Klinik und die Ergebnisse relevanter Untersuchungen angepasst, überwiegt der Nutzen die Risiken. Bei vorzeitiger primärer Ovarialinsuffizienz muss ohne Verzug eine MHT eingeleitet und zumindest bis zum mittleren Alter der natürlichen Menopause fortgeführt werden.

Alternativ können je nach klimakterischer Symptomatik, Indikation und persönlichem Nutzen-Risiko-Profil Tibolon oder selektive Östrogenrezeptormodulatoren eingesetzt werden. In der späteren Postmenopause und bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung mit einer der bekanntesten nichthormonalen Alternativen angezeigt.

Schlüsselwörter

Östrogene · Osteoporose · Frakturen · Selektive Östrogenrezeptormodulatoren · Tibolon

Menopausal hormone therapy for fracture prevention. State of the art

Abstract

Menopausal hormone therapy, bone metabolism and fracture prevention. Based on the currently available data, menopausal hormone therapy (MHT) is an effective tool for preventing postmenopausal acceleration of bone metabolism and osteoporotic fractures. A sufficient calcium, vitamin D and protein dietary intake is a decisive factor for normal bone metabolism and successful fracture prevention and has to precede any hormonal or non-hormonal prevention of fragility fractures.

Therapeutic importance of menopausal hormone therapy. Together with correct nutrition, adequate physical activity and the elimination of factors increasing the risk of falling, MHT occupies an important place in decreasing the fracture incidence in the perimenopause and early postmenopause. In postmenopausal women with increased fracture risk below the age of 60 years or within 10 years after menopause, MHT is one of the first line therapies for prevention and treat-

ment of postmenopausal osteoporosis and fragility fractures. Every MHT should always be individualized. Personal and family history, the results of relevant investigations and the individual needs for fracture prevention have to be considered. In preventing fragility fractures, the benefits of MHT clearly outweigh the risks. As a rule, in the presence of premature ovarian insufficiency MHT should be started without delay and continued at least until the average age of natural menopause.

Alternatively, tibolone and selective estrogen receptor modulators can be used depending on the indications, existing climacteric symptoms and the personal risk-benefit profile. In the later postmenopause and in the presence of manifest osteoporosis, a specific treatment with one of the established non-hormonal alternatives should be used.

Keywords

Estrogens · Osteoporosis · Fractures · Selective estrogen receptor modulators · Tibolone

Tab. 1 Relatives Frakturrisiko unter menopausaler Hormontherapie in der Women's Health Initiative

	CEE + MPA [14]	CEE allein [16]
Hüftfrakturen, HR (95 %-KI)	0,67 (0,47–0,96)	0,65 (0,45–0,94)
Wirbelfrakturen, HR (95 %-KI)	0,65 (0,46–0,92)	0,64 (0,44–0,93)
Vorderarmfrakturen, HR (95 %-KI)	0,71 (0,59–0,85)	0,58 (0,47–0,72)
Frakturen gesamt, HR (95 %-KI)	0,76 (0,69–0,83)	0,71 (0,64–0,80)

CEE Konjugierte equine Östrogene; HR Hazard Ratio; 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall; MPA Medroxyprogesteronacetat.

Tab. 2 Kumulative 13-Jahres-Daten aus der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Teilnehmerinnen der Women's Health Initiative unter alleiniger Gabe von konjugierten equinen Östrogenen (Daten aus Manson et al. [47])

	Hazard Ratio	95 %-Konfidenzintervall	Absolute Veränderung pro 10.000 Frauenjahre
Koronare Herzkrankheit	0,65	0,44–0,96	– 11
Herzinfarkt	0,60	0,39–0,91	– 11
Brustkrebs	0,76	0,52–1,11	– 7
Alle Karzinome	0,80	0,64–0,99	– 18
Gesamt mortalität	0,78	0,59–1,03	– 12

Bedeutung der Verabreichungsform für das Risiko venöser Thromboembolien und zerebrovaskulärer Insulte

Auch das einhergehende Risiko für schwere venöse thromboembolische Ereignisse (VTE; [34–38]) und für zerebrovaskuläre Insulte (CVI; [39–41]) ist altersabhängig, doch besteht für diese beiden Risiken kein günstiges Zeitfenster. Das VTE-Risiko ist mit dem Alter sowie mit Übergewicht, Rauchen und Thrombophilie positiv assoziiert. Bei Frauen bis zum 60. Lebensjahr ist die Inzidenz von VTE und CVI noch gering, steigt danach aber rasch an. Dieser Anstieg des VTE-Risikos wird durch eine orale MHT verstärkt [34–41]. Die zusätzliche zum normalen altersbedingten Anstieg der CVI-Inzidenz einer MHT zuschreibbare Risikosteigerung kann in der früheren Postmenopause durch den Ausschluss von Frauen mit persönlichen Risikofaktoren, z. B. mit arterieller Hypertonie, verhindert werden [39–41].

» Bei älteren Frauen und bei erhöhtem VTE-Risiko ist die transdermale Therapie vorzuziehen

Mit transdermale Östradiol lassen sich bis zu einer Dosis von 50 µg/Tag durch

Umgehung der ersten Leberpassage Risiken vermeiden, die mit einer oralen MHT einhergehen [35–38, 40]. Dementsprechend sollte bei älteren Frauen und bei solchen mit höherem Risiko für VTE und Schlaganfälle die transdermale Therapie vorgezogen werden. Bei Verwendung von mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron könnte das VTE-Risiko geringer sein als unter synthetischen Gestagenen [42].

Brustkrebsrisiko

Das Ausmaß von Brustkrebs im Zusammenhang mit einer MHT bleibt kontrovers. Sexualsteroid sind keine Karzinogene, sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen.

Daten aus der randomisierten, kontrollierten WHI ergeben bei Erstanwenderinnen einer MHT mit Östrogen plus Gestagen in den ersten 5–7 Jahren nach Behandlungsbeginn kein erhöhtes Risiko [43]. Die WHI zeigte überraschenderweise, dass bei hysterektomierten Frauen eine alleinige Behandlung mit CEE über 7,4 Jahre das Brustkrebsrisiko und die Brustkrebsmortalität reduziert [44]. Da die meisten Teilnehmerinnen der WHI übergewichtig oder adipös waren, was möglicherweise ihr basales Brustkrebsrisiko beeinflusst hat, dürfen diese Daten allerdings nicht unbesehen auf jüngere und

weniger übergewichtige Frauen extrapoliert werden. Allerdings fand auch die NHS, deren Population bei Beginn der MHT normalgewichtig und in der frühen Postmenopause war, für die alleinige Gabe von Östrogenen bis zu einer Behandlungsdauer von 15 Jahren keinen Anstieg des Brustkrebsrisikos [45]. Desgleichen ergab die dänische DOPS für Frauen unter Östradiol allein oder unter Östradiol plus Norethisteronacetat bis zu einer Beobachtungsdauer von 16 Jahren keine Zunahme des Brustkrebsrisikos [32].

Auch in anderen Studien ist der mögliche Risikoanstieg mit <0,1 % pro Jahr klein und entspricht einer Inzidenz von <1,0 pro 1000 Frauen pro Anwendungsjahr [2]. Diese Inzidenz ist geringer als die Risikohöherung im Zusammenhang mit häufigen Lebensstilfaktoren wie reduzierter körperlicher Aktivität, Übergewicht und Alkoholkonsum. Schließlich zeigen 2 französische Beobachtungsstudien, dass mikronisiertes Progesteron [46, 47] und Dydrogesteron [46] in Verbindung mit oralem oder perkutanem Östradiol ein besseres Risikoprofil für Brustkrebs aufzuweisen scheinen als synthetische Gestagene.

Dauer der präventiven Wirkung nach Absetzen der Hormontherapie

Die frakturpräventive Wirkung einer MHT dauert nach Absetzen der Hormoneinnahme weiter an. Im CEE + MPA-Arm der WHI besteht nach Abschluss der Interventionsphase eine signifikante und im CEE-Arm eine nichtsignifikante Fraktursenkung über 13 Jahre fort [CEE + MPA: 0,81; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,68–0,97; CEE: 0,91; 95 %-KI: 0,72–1,15]. Die Risikosenkung entspricht –5 bzw. –2 Fällen pro 10.000 FJ [33].

Diese Ergebnisse der WHI werden durch eine europäische Nachuntersuchung der postmenopausalen Teilnehmerinnen aus 4 placebokontrollierten Studien 5, 11 und 15 Jahre nach dem Ende der MHT bestätigt [48]. Nach dem Abbruch der MHT beträgt die Odds Ratio für alle Frakturen 0,48 (95 %-KI: 0,26–0,88) und für Frakturen der Wirbelsäule 0,47 (95 %-KI: 0,24–0,93). Die „number needed to treat“, um irgendeine Fraktur zu verhindern, betrug in dieser Studie 7 [48].

Fortsetzung der Hormontherapie nach dem 60. Lebensjahr

Daten aus der WHI und aus anderen Studien bestätigen bei gesunden Frauen, die mit der MHT vor dem 60. Lebensjahr beginnen, generell eine sichere Anwendung für mindestens 5 Jahre. Eine Fortsetzung der MHT zum alleinigen Zweck der Frakturprävention nach dem 60. Lebensjahr kann bei erhöhtem Frakturrisiko sinnvoll sein. Die beiden neuen internationalen Leitlinien halten deshalb fest [1, 2], dass es nicht notwendig ist, die Anwendungsdauer der MHT willkürlich zu beschränken. Dieser Sicht haben sich 2015 auch die European Menopause and Andropause Society (EMAS; [49]) und die North American Menopause Society (NAMS; [50]) angeschlossen.

Die möglichen individuellen Vorteile und Risiken der gewählten Dosierung und Verabreichungsmethode auf längere Sicht müssen mit denjenigen der alternativen nichthormonellen Therapien verglichen werden. Der Entscheid für eine Fortführung der MHT erfolgt nach einer gründlichen Reevaluation. Zu berücksichtigen sind dabei die eventuellen subjektiven klimakterischen Beschwerden, die individuellen Risiken für VTE, CVI, ischämische Herzkrankheit und Brustkrebs sowie die Lebensqualität.

Beginn einer Frakturprävention in der späteren Postmenopause

Der Beginn einer MHT zum alleinigen Zweck der Prävention von Frakturen nach dem 60. Lebensjahr wird nicht empfohlen. In der späteren Postmenopause und bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich, z. B. mit Raloxifen, Bazedoxifen, Bisphosphonaten oder Denosumab, bei schwerer Osteoporose auch mit Strontiumranelat oder Teriparatid. Die Langzeiteffekte aller Östrogenalternativen sind jedoch noch nicht hinreichend untersucht. Bezogen auf die BMD können Östrogene den günstigen Effekt nichthormoneller Methoden verstärken [17].

Fraktursenkende Wirkung von Tibolon und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren

Tibolon senkt bei Frauen im Alter von über 60 Jahren signifikant das Risiko von vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen [51], während Raloxifen und Bazedoxifen die BMD verbessern und das Risiko für Wirbelkörper-, aber nicht für Schenkelhalsfrakturen (als primäres Studienziel) senken [21]. Raloxifen und Bazedoxifen erhöhen wie orale Östrogene das VTE-Risiko. Raloxifen ist in den USA zur Senkung des Brustkrebsrisikos zugelassen.

Frakturprävention bei vorzeitiger Menopause

Sowohl bei natürlicher als auch bei chirurgisch bedingter vorzeitiger Menopause ist die BMD signifikant erniedrigt und das Frakturrisiko erhöht [1, 2, 52, 53]. Zudem steigert eine prämenopausale bilaterale Oophorektomie das relative Risiko (RR) von koronaren Herzkrankheiten um das 2,5-Fache (RR: 2,62; 95 %-KI: 2,05–3,35; [53, 54]). Beide Risiken werden durch eine MHT signifikant gesenkt [53]. Bei Frauen mit früher Menopause und prämaturer Ovarialinsuffizienz wird deshalb eine systemische MHT in einer mittleren Dosierung (2 mg/Tag Östradiol p.o. oder 50 µg/Tag Östradiol transdermal) mindestens bis zum Durchschnittsalter der natürlichen Menopause empfohlen.

Kontrollen bei Frakturprävention mit MHT, Tibolon oder selektiven Östrogenrezeptormodulatoren

Frauen mit MHT sollen mindestens einmal jährlich ärztlich kontrolliert werden. Dies schließt eine gynäkologische Untersuchung, eine Aktualisierung der Eigen- und Familienanamnese, relevante Labor- und bildgebende Untersuchungen, ein Gespräch über den Lebensstil und die Festlegung von Strategien zur Vermeidung oder Reduktion chronischer Krankheiten ein [2, 5, 6]. Besteht ein erhöhtes Frakturrisiko, empfiehlt sich bei Frauen mit fraglicher Compliance und solchen unter niedrig dosierter MHT eine Kontrolle der BMD alle 2–3 Jahre.

Individualisierte Therapie

Jede MHT muss individualisiert werden. Dazu muss sie an die persönliche und die Familienanamnese, die vorhandenen klimakterischen Symptome und die Ergebnisse eventuell relevanter weiterer Untersuchungen angepasst sein. Die Option einer MHT bleibt eine individuelle Entscheidung. Sie muss die Lebensqualität, gesundheitliche Prioritäten, persönliche Faktoren wie Alter und Zeit seit der Menopause, die Risiken für venöse Thromboembolien, Schlaganfall, ischämische Herzkrankheit und Brustkrebs sowie möglichst die Wünsche der Patientin berücksichtigen.

Fazit für die Praxis

- Die ausreichende Versorgung mit Kalzium, Vitamin D und Eiweiß ist eine entscheidende Voraussetzung für den normalen Knochenstoffwechsel. Zusammen mit anderen Lebensstilfaktoren trägt sie wesentlich zur Senkung des Frakturrisikos bei.
- Nach aktueller Datenlage sind nach der Menopause Östrogene zur primären Prävention von Fragilitätsfrakturen geeignet.
- Bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko unter 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause ist die MHT als Therapie der ersten Wahl zur Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und von osteoporotischen Frakturen einzustufen.
- Alternativ zur MHT können ggf. Tibolon oder SERM eingesetzt werden.
- Bei vorzeitiger Menopause muss eine MHT immer eingeleitet und zumindest bis zum Alter der natürlichen Menopause fortgeführt werden.
- In der späteren Postmenopause und bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung mit einer nichthormonalen Alternative angezeigt.
- Jede MHT muss individualisiert angewendet werden.
- Es besteht keine Notwendigkeit, die Anwendungsdauer der MHT willkürlich zu beschränken.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Birkhäuser

Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin

Universität Bern

Gartenstr. 67, 4052 Basel

martin.birkhaeuser@balcab.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Birkhäuser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ et al (2013) Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 16:203–204
- de Villiers TJ, Pines A, Panay N et al (2013) Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 16:316–337
- Friese K, Albring C, Mueck AO et al (2012) Anwendungsempfehlungen für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause. Aktualisierte Empfehlungen, Oktober 2012. *Frauenarzt* 53:916–919
- Huber JC, Walch K, Birkhäuser M et al (2011) Hormonersatztherapie – Österreichisches Konsensuspapier. *Gyn-aktiv* 6:26–32
- Birkhäuser M, Hadj P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Thaler C.J., Wiegatz I, Wildt L (2015) Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause, November 2014. *Frauenarzt* (im Druck)
- o. A. (2015) Expertenbrief der SGGG No 28. Aktuelle Empfehlungen zur menopausalen Hormon-Therapie (MHT). <http://www.sggg.ch>
- S3-Leitlinien Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062l_s3_Hormontherapie_in_der_Peri-_und_Postmenopause_2009_abgelaufen.pdf
- Dachverband Osteologie, für die Arbeitsgruppe: J. Pfeilschifter und F. Thomsius (Koordinatoren) (2014) DVO Leitlinie Osteoporose. http://www.dvosteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014. Zugegriffen: 12. Dezember 2014
- Vorstand SVGO, Birkhäuser M, Ammann P, Ferrari S, Häuselmann H, Kraenzlin ME, Krieg M-A, Lipuner K, Meier C, Theiler R, Rizzoli R, Uebelhart D, Wimpfheimer C (2010) Osteoporose: Prävention-Diagnostik-Behandlung. Empfehlungen 2010 der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose SVGO/ASCO. http://www.svggo.ch/content/documents/SVGO_Empfehlungen2010_V19April2010.pdf. Zugegriffen: 9. Juli 2010
- Writing group for the PEPI trial (1996) Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 276:1389–1396
- Wells G, Tugwell P, Shea B et al (2002) A meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 23:529–539
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE (2001) Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2:7
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE (2001) Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 285:2891–2897
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1729–1738
- Anderson GL, Limacher M for the Womens' Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 291:1701–1712
- Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al (2006) 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* 21:817–828
- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al (2000) Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:720–726
- Muscat-Baron Y, Brincat M, Galea R, Calleja N (2005) Intervertebral disc thickness in treated and untreated postmenopausal women. *Hum Reprod* 20:3566–3570
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD (2004) Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 19:1994–1999
- Gambacciani M (2015) The importance of estrogens for the cartilage and the intervertebral disk. *Gynäkologische Endokrinologie* 13:22–27
- Birkhaeuser M (2014) Primary prevention of fragility fractures in postmenopausal women (part 1): general prevention and primary prevention by MHT ref. *Gynecol Obstet* 16:79–110
- Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA et al (2014) Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2):524–534
- Lamy O, Krieg MA, Burckhardt B, Wasserfallen JB (2003) An economic analysis of hormone replacement therapy for the prevention of fracture in young postmenopausal women. *Expert Opin Pharmacother* 4:1479–1488
- Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P (1992) Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 166(2):479–488
- Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E et al (2007) Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 22:1791–1797
- McClung MR et al (1998) Osteoporosis prevention by low-dose regimens. Präsentation auf der Jahrestagung der ASBMR, San Francisco. *PDI/II/USA* 1998
- Clarkson TB (2007) Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 14:373–384
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer KJ (2006) Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 15:35–44
- Hsia J, Langer RD, Manson JE et al (2006) Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166:357–365
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al (2007) Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297:1465–1477
- LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al, WHI Investigators (2011) Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 305:1305–1314
- Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL et al (2012) Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 345:e6409
- Manson JA, Chlebowski RT, Stefanick ML (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353–1368
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al, Women's Health Initiative Investigators (2004) Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 292:1573–1580
- Olié V, Canonico M, Scarabin PY (2011) Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 127(Suppl 3):S26–S29
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S (2010). Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 8:979–986
- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al (2007) Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 115:840–845
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY (2008) Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 336:1227–1231
- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC et al, WHI Investigators (2006) Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 113:2425–2434
- Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S (2010) Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 340:2519–2525
- Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL et al (2003) Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 60:1379–1384
- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L et al (2010) Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:340–345
- Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE et al (2006) Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 55:103–115

44. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al (2012) Conjugated equine estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13:476–486
45. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al (2006) Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 166:1027–1032.
46. Fournier A, Berrino F, Riboli E et al (2005) Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 114:448–454
47. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A et al (2013) Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS ONE* 8(11):e78016. DOI 10.1371/journal.pone.0078016
48. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al (2004) Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 34:728–735
49. Neves-e-Castro N, Birkhaeuser M, Samsioe G et al (2015) EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 81:66–92
50. The North American Menopause Society (NAMS) (2015) The North American Menopause Society Statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65. *The North American Menopause Society (NAMS)*. *Menopause* 22(7):1
51. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al (2008) The effects of tibolone in older postmenopausal women (LIFT). *N Engl J Med* 359:697–708
52. Ohta H, Makita K, Komukai S, Nozawa S (2002). Bone resorption versus estrogen loss following oophorectomy and menopause. *Maturitas* 43:27–33
53. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS et al (2010) Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 65:161–166
54. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ et al (2009) Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 16:15–23

27. Kongress für Perinatale Medizin

01.–03. Dezember 2015, City Cube Berlin

Der Deutsche Kongress für Perinatale Medizin wird vom 1. bis 3. Dezember 2015 zum 27. Mal in Berlin stattfinden. Nach neun Kongressen in der „Schwangeren Auster“ und 17 im ICC ist nun ein Wechsel in den CityCube angesagt – mit neuen Gestaltungsmöglichkeiten, großzügigem Raumangebot, neuer Übersichtlichkeit und Raum für Begegnungen und Gespräche.

Seit Jahr und Tag bietet der Kongress Protagonisten der perinatalen Medizin, in erster Linie Vertreterinnen und Vertreter aus Pränataldiagnostik, Geburtsmedizin, Hebammenkunst und Neonatologie, die Gelegenheit, miteinander und voneinander zu lernen. Auch relevante Themen aus Genetik, Kinderchirurgie, Anästhesie und anderen Fachgebieten kommen zur Sprache.

Vertreterinnen und Vertreter aller Berufsgruppen kommen in Diskussion. Dieser Kongress ist in den vergangenen 48 Jahren lebendig und attraktiv geblieben, weil er interdisziplinär und interprofessionell aufgestellt ist. Das Programm verspricht, Ärztinnen und Ärzten, Hebammen und Krankenschwestern und -pflegern aktuelle Informationen, spannende Diskussionen und Hinweise für das praktische Handeln zu bieten, die Ihnen bei der Betreuung von Schwangeren, Feten, Gebärenden, Neugeborenen und jungen Familien von Nutzen sein werden.

Hier ein Ausschnitt der Themen:

- Interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperation und Arbeitsteilung in gemeinsamer Verantwortung
- Früherkennung von Schwangerschaftsrisiken im Licht adäquater Therapien
- Organisation Pränataler Diagnostik unter Einbezug nicht-invasiver genetischer Tests
- Diagnostik der gestörten Plazentafunktion und perinatale Strategien
- Adipositas und Diabetes – Minimierung negativer Folgen
- Frühgeburt: Vermeidungsstrategien einerseits - optimale Behandlung andererseits, Grenzen der Therapie
- Zukunft einer risikobewussten Geburtshilfe
- Nutzen des Kaiserschnitts

- Was tun, wenn´s brennt – Medizin beim akuten Notfall
- Demographischer Wandel und Zukunft mit Kindern

Der Kongress wird von der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) ausgerichtet. Die DGPM ist die älteste und mit Abstand größte Gesellschaft für das interdisziplinäre Gebiet „perinatale Medizin“ (Geburtsmedizin / Neonatologie und Nachbargebiete) im deutschsprachigen Raum. GNPI, DHV, DGGG, SGGG, ÖGPPM, BeKD und DGHWI sind Kooperationspartner bei der Kongressgestaltung. Wir laden Sie, die Frauenärztinnen und Frauenärzte, herzlich ein, teilzunehmen!

Information, Registrierung und Abstracteinreichung:
www.dgpm2015.com