



Die neuen Empfehlungen

Teil 3*: Osteoporoseprophylaxe und -therapie

Die Schweizerische Menopausengesellschaft (SMG) hat aktuell als Reaktion auf die breiten Verunsicherung durch die Women's Health Initiative (WHI) und Folgepublikationen Empfehlungen zur Behandlung des klimakterischen Syndroms und zur Prävention und Behandlung der Osteoporose herausgegeben. Die Empfehlungen wurden in Kooperation mit der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose erarbeitet. Ziel ist es, eine klare Orientierung im Dschungel der vorhandenen Daten zu geben.

SCHWEIZERISCHE MENOPAUSEGESELLSCHAFT

In der Zeit um die Menopause beschleunigt sich bei manchen Frauen der Verlust der Knochenmasse, so dass sich nach einigen Jahren eine Osteoporose entwickelt, welche mit einem höheren Risiko für Knochenfrakturen einhergehen kann.

Die Osteoporose ist definiert als eine systemische Skeletterkrankung, die infolge verminderter Knochenmasse und -qualität durch eine verringerte Widerstandsfähigkeit des Knochens und ein entsprechend erhöhtes Frakturrisiko charakterisiert ist.

Prävention der Osteoporose

Die Prävention der Osteoporose sollte alle Massnahmen umfassen, die verhindern, dass die Krankheit Osteoporose auftritt, und insbesondere, dass – als Folge dieser Erkrankung – Frakturen auftreten. Ziele sind, die grösstmögliche maximale Knochenmasse 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.

Rolle der Gynäkologie in Früherkennung und in Prävention

Seit langem bietet die Gynäkologie, als nahezu einzige medizinische Fachdisziplin, eine systematische Gesundheitsvorsorge für Frauen an, welche alle Lebensphasen umfasst (Schwangerschaft, Verhütung und Familienplanung, jährliche Krebsfrüherkennung vor und nach der Menopause) und dabei das Ver-

trauen der grossen Mehrheit der weiblichen Bevölkerung geniesst.

Der älter werdenden Frau wird durch das Angebot einer postmenopausalen Hormonersatztherapie mit dem dazugehörigen Behandlungsprogramm einschliesslich des Screenings für die Früherkennung gynäkologischer Malignome ein dichtes frauen rztliches Versorgungsnetz geboten. Hierzu gehört es auch, auf Osteoporoserisiken bei den postmenopausalen Frauen zu achten, welche, weil sie weder unter Wallungen noch anderen  strogenmangelerscheinungen leiden, heute keine  strogenpr parate mehr bekommen aufgrund der Risiken der HRT-Langzeitanwendung. Da bei dieser grossen Patientinnengruppe in den kommenden Jahren mit einer Zunahme der Osteoporosegef hrdung zu rechnen ist, muss der Frauenarzt/die Frauenärztin mehr als in der Vergangenheit differenzierte Methoden zur Risiko-Früherkennung etablieren, sodass Präventionsmassnahmen getroffen werden können. Aufgrund der bereits vorhandenen Organisationsstruktur zur Früherkennung gynäkologischer Erkrankungen verfügt die Gynäkologie über eine ausgezeichnete Plattform auch für den Aufbau eines Frühwarnsystems für die Osteoporose.

Erfassung von Risikofaktoren und Knochendichte

Zur Erstellung des individuellen Risikoprofils für Osteoporose werden folgende Schritte in der Diagnostik empfohlen:

1. Anamnestische Erfassung der Risikofaktoren
2. Osteosonografie entsprechend der Indikation
3. Osteodensitometrie mittels DEXA entsprechend der Indikation
4. Erfassung und Sicherstellung der täglichen Kalziumzufuhr

★

Teil 1: Therapie des klimakterischen Syndroms. In: GYNÄKOLOGIE 5/04

Teil 2: Praktische Empfehlungen – spezielle Aspekte. In: GYNÄKOLOGIE 6/04

5. Erfassung und Sicherstellung der täglichen Vitamin D-Zufuhr.

In der **Anamnese** ist ein Risikoprofil für osteoporotische Frakturen zu erstellen. Hierbei sind relative Risiken (RR) in zwei Grössenordnungen (RR: ≥ 2 und RR: < 2) zu unterscheiden. Diese bestehen bei Befunden, die in der *Tabelle 1* aufgeführt sind.

Die **Osteosonografie**: Die quantitative Ultraschalluntersuchung an der Ferse (nicht am Finger) ist bei älteren Frauen als Screeningmethode gegenüber den radiologischen Methoden eine kostengünstige (allerdings auch umstrittene) Alternative zur Osteodensitometrie. Verglichen mit der DEXA ist nicht nur die diagnostische Genauigkeit, sondern auch die Reproduzierbarkeit der Bestimmungen viel geringer. Es muss daher be-

tont werden, dass die Osteosonografie nicht für die Diagnose der Osteoporose geeignet ist, wenn ein oder mehrere Risikofaktoren für eine Osteoporose vorliegen.

Die quantitative Ultraschalluntersuchung an der Ferse eignet sich zusätzlich zur Anamnese als Screeningmethode bei Frauen zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr. Bei einem negativen T-Score ist zur Bestätigung des Befundes eine Osteodensitometrie mittels DEXA indiziert.

Die Osteosonografie ist zur Verlaufskontrolle nicht geeignet.

Osteodensitometrie mittels DEXA (Doppel-Energie-Röntgenabsorptiometrie)

Die Patientinnen der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Basel erhalten, sofern indiziert, eine DEXA-Untersuchung. Obwohl die Interpretation der Resultate durch den Osteologen erfolgt, sind Einblicke in die Beurteilung der Ergebnisse der Osteodensitometrie auch für den Gynäkologen unerlässlich, damit eine ganzheitliche Beratung (auch unter der Berücksichtigung eventueller klimakterischer Beschwerden) erfolgen kann. Technische Details sind in *Tabelle 2* zur Erläuterung aufgeführt.

Die **anamnestische Erfassung und Sicherstellung der täglichen Kalziumzufuhr** ist für die Bewertung des Osteoporosisrisikos unerlässlich. Die Menge des tatsächlich eingenommenen beziehungsweise zu substituierenden Kalziums muss in Relation zu den Bedürfnissen gesetzt werden, welche je nach Lebenssituation unterschiedlich sein können. Der tägliche Bedarf und die gedeckte Zufuhr durch Nahrungsmittel pro Tag sind in den *Tabellen 3 bis 5* aufgeführt.

Zu beachten ist: Die Bioverfügbarkeit von Kalzium aus Milch und Milchprodukten ist höher als diejenige aus pflanzlichen Nahrungsmitteln. Daher stammt der grösste Teil des Nahrungskalziums idealerweise aus der Milch. Empfehlenswert sind drei bis vier Portionen täglich, zum Beispiel ein Glas Milch, ein Becher Jogurt und ein Stück Käse. Kalziumreiche Mineralwässer können ebenfalls empfohlen werden, wobei zu

beachten ist, dass der jeweilige Kalziumgehalt sehr stark variiert (vgl. *Tabelle 4*). Neben einer genügenden Kalziumzufuhr in der Prävention und Therapie der Osteoporose ist eine adäquate Versorgung mit Vitamin D wichtig. Nachweislich treten bei Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation, vor allem bei Personen im Altersheim, weniger Frakturen auf. Eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation allein hält aber den hormonmangelbedingten Knochensubstanzverlust in der Menopause nicht auf. Umgekehrt ist eine adäquate Östrogenbehandlung ohne ausreichende Versorgung mit Kalzium für den Erhalt der Knochenreserve nicht effektiv.

Erfassung und Sicherstellung der adäquaten Vitamin-D-Versorgung

Neben einer adäquaten Kalziumzufuhr in der täglichen Nahrungs- und Flüssig-

Tabelle 1: **Anamnese**

Relatives Frakturrisiko

RR: 1–2

- Östrogenmangel
- Endogene Östrogenexposition < 30 Jahre
- Kalziumzufuhr < 500 mg/Tag
- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Rheumatoide Arthritis
- Morbus Bechterew
- Therapie mit Antiepileptika
- Hyperthyreose
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus (> 10 Zigaretten tgl.)
- Alkoholabusus

Relatives Frakturrisiko

RR: ≥ 2

- Alter ≥ 70 Jahre
- Frühzeitige Menopause < 45 Jahre
- Klimakterium praecox
- Status nach osteoporotischer Fraktur
- Femurhalsfraktur bei Verwandten 1. Grades
- Kortikosteroid-Therapie
- Chronische Gastrointestinalerkrankung
- Erhöhter Knochenabbau
- Anorexia nervosa
- BMI < 18 kg/m²
- fehlende physische Aktivität
- Chronische Niereninsuffizienz
- Organtransplantation

Eine Bestimmung der Knochendichte mittels DEXA ist gerechtfertigt bei:

- 1 Risikofaktor mit RR ≥ 2
- 2 Risikofaktoren mit RR 1–2

Tabelle 2: **Osteodensitometrie**

Technische Details der DEXA-Methode

Messorte:	LWS und Femur
Messstruktur:	Spongiosa und Corticalis
Reproduzierbarkeit (%):	1–2
Genauigkeit (%):	3–5
Strahlenexposition (mSv):	$< 0,05$
Messdauer (min):	ca. 10

T-Score	Der T-Score drückt die Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert der durchschnittlichen maximalen Knochendichte (Peak Bone Mass) aus, die im jungen Erwachsenenalter von 25 bis 40 Jahren gemessen wird.
Z-Score	Der Z-Wert drückt die Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert der durchschnittlichen Knochendichte einer gleichaltrigen Population aus. Der Z-Score wird für die Osteoporosediagnostik nicht mehr verwendet.
Normal	Knochendichtewert (BMD) innerhalb einer SD vom Mittelwert junger Erwachsener (T-Score > -1)
Osteopenie	Knochendichtewert (BMD) innerhalb einer SD junger Erwachsener, aber weniger als 2,5 SD unterhalb des Wertes (T-Score: -1 bis $-2,5$)
Osteoporose	Knochendichtewert (BMD) von 2,5 SD oder mehr unterhalb des Mittelwertes für junge Erwachsene (T-Score $> -2,5$)

keitsaufnahme sollte *genug Vitamin D* zur Prävention und Therapie der Osteoporose sichergestellt sein. Empfohlen werden:

- 800 Einheiten/Tag respektive
 - 300 000 Einheiten/Jahr an Vitamin D.
- Bei ungenügender Sonnenexposition müssen diese Mengen über die Nahrung oder medikamentös bereitgestellt werden.

Vorgehen bei vorhandenem Osteoporoserisiko

Sofern ein erhöhtes Risiko postmenopausaler Frauen nachgewiesen ist, gelten die Grundsätze für den Medikamenteneinsatz wie folgt.

HRT mit östrogenhaltigem Präparat

Eine Behandlung mit einem östrogenhaltigen Präparat kann den menopausebedingten Knochensubstanzverlust aufhalten und das Risiko einer osteoporotischen Fraktur senken. Die für den Erhalt der Knochensubstanz benötigte Östrogendosis ist niedriger als die, die für die Beseitigung von klimakterischen Beschwerden erforderlich ist. Nach Absetzen des Östrogenpräparates setzt der Knochensubstanzverlust wieder ein. Daher ist für eine adäquate Prophylaxe eine langfristige Verabreichung eines östrogenhaltigen Präparates erforderlich. Sie muss individuell unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für Mammakarzinom und kardiovaskuläre Komplikationen evaluiert und mit der Patientin besprochen werden. Östrogenhaltige Präparate sind kostengünstiger als die alternativen Behandlungsmöglichkeiten; die Langzeitriskien sind besser bekannt. So behält die Gabe eines östrogenhaltigen Präparates in der Vorbeugung und Behandlung der Osteoporose einen hohen Stellenwert.

Derzeit wird zur **Prävention der Osteoporose** folgendes Vorgehen empfohlen:

- Eine HRT sollte zunächst für einen Zeitraum von fünf Jahren erfolgen.
- Die adäquate Zufuhr mit Kalzium und Vitamin D muss sichergestellt werden, ebenfalls
- die jährliche gynäkologische Kontrolluntersuchung mit Brustpalpation, Messung von Grösse und Gewicht so-

Tabelle 3: Kalziumbedarf bzw. empfohlene Zufuhr

Lebensphase	Menge
Kinder ab 1 Jahr	800 mg/Tag
Adoleszente	1200–1500 mg/Tag
Frauen in der reproduktiven Lebensphase	1000 mg/Tag
Postmenopausale Frauen mit HRT	1000 mg/Tag
Postmenopausale Frauen ohne HRT	1000–1500 mg/Tag
Frauen > 65 Jahre	1500 mg/Tag
Schwangere und stillende Frauen	1000–1200 mg/Tag

Tabelle 4: Kalziumzufuhr durch die tägliche Ernährung, Beispiele:

Produkt	mg Ca/100 g	Portionengrösse	mg Ca/Portion
Extrahart- und Hartkäse	1200	40 g	480
Halbhartkäse	700	40 g	280
Weichkäse	500	40 g	200
Frischkäse	100	100 g	10
Milch	120	2 dl	240
Joghurt	120	180 g (1 Becher)	220
Sauermilch	120	180 g (1 Becher)	220
Crème, Pudding, Flan	110	125 g (1 Becher)	140

Tabelle 5: Kalziumgehalt in Mineralwässern

Marke	mg/Liter	Marke	mg/Liter
Alpina	154	Juvina	250
Adelbodner	570	Meltinger	365
Aproz	365	Lostorfer	365
Arkina	37	Nendaz	86
Aven	153	Passuger	234
Badoit	200	Perrier	147
Budget	270	Rhâzünser	210
Carola	160	Rheinfelder	210
Contrexeville	486	Salvega	249
Cristalp	115	Sissach	100
Eglisau	19	Ulmata	34
Elisabeth légère	85	Vallée Noble	100
Elm	150	Valsler	436
Eptinger	555	Valverde	68
Evian	78	Wattwiler	250
Contessa	150	Weissenburger	300
Henniez	106	Zurzacher	20

wie

- die Mammografie alle zwei Jahre.
- Nach Absetzen einer HRT, welche über einen Zeitraum von fünf Jahren durchgeführt wurde, sollte etwa alle drei Jahre eine Osteodensitometrie mittels DEXA durchgeführt werden.
- Nach einer Einnahmedauer von fünf Jahren sollte ein Auslassversuch oder eine Umstellung auf eine niedrigere Dosierung des Östrogenpräparates erfolgen.
- Sofern dabei erneut klimakterische Beschwerden auftreten, sollte die bislang wirksame Östrogendosierung

beibehalten werden.

- Beim Auftreten einer osteoporotischen Fraktur (Knochenbruch trotz minimalem Trauma, akute Grössenabnahme > 2 cm) muss eine osteologische Abklärung veranlasst werden.

Tibolon

Eine Behandlung mit Tibolon (Livial®, 1,25–2,5 mg täglich) vermag den menopausebedingten Knochensubstanzverlust ebenfalls aufzuhalten. Es kommt zu einem signifikanten Anstieg der Mineralgehaltswerte, vor allem in der Wirbelsäule. Studien bezüglich der

Frakturrisikosenkung liegen allerdings nicht vor. Das Risikopotenzial bei Langzeiteinnahme (fünf Jahre oder länger) hinsichtlich Mammakarzinom und Thrombose/Lungenembolie erscheint niedriger als bei der Einnahme eines Östrogen-Gestagen-Haltigen Präparates, jedoch fehlt für diese Vermutung derzeit der wissenschaftliche Nachweis.

SERM (Raloxifen)

Bei einer Osteoporosegefährdung im Bereich der Wirbelsäule ist Raloxifen (Evista®, 60 mg täglich) eine geeignete Therapie, sofern eine genügende Supplementierung von Kalzium und Vitamin D zur Verfügung gestellt wird. Bei einer manifesten Osteoporose wird eine Osteodensitometrie mittels DEXA nach einer Behandlungsdauer von zwei Jahren empfohlen.

Als Kontraindikationen gelten:

- Klimakterisches Syndrom
- Thrombose und/oder Lungenembolie in der Vorgeschichte
- Familiäre Thrombophilie.

Bisphosphonate in der Therapie der manifesten Osteoporose

Bei einer Osteoporose im Femurhalsbereich sind Bisphosphonate zu bevorzugen, da SERM bei Osteoporose im Femurhalsbereich als weniger wirksam gelten.

Der Einsatz von Bisphosphonaten führt zu einer 50- bis 70-prozentigen Abnahme der Knochenabbaurate innerhalb von drei bis sechs Monaten und zu einer Zunahme der Knochendichte (BMD) von 5 bis 9 Prozent nach drei Jahren. Bisphosphonate verringern signifikant die Häufigkeit von Wirbelkörper- und Femurhalsfrakturen (30–50%). Die Wirksamkeit dieser Substanzen wurde nur bei einer manifesten Osteoporose und nach Auftreten einer Wirbelfraktur nachgewiesen. Der Effekt kann auch nach der Beendigung der Therapie über mehrere Jahre anhalten.

Bisphosphonat-Präparate *sind nicht zur Prophylaxe* der Osteoporose zugelassen (ausser zur Vorbeugung der Steroid-Therapie-induzierten Osteoporose); ihre Indikation ist die Behandlung einer bereits nachgewiesenen Osteoporose. Bisphosphonate sollten nicht an Frauen während

der reproduktiven Lebensphase verabreicht werden, da sie möglicherweise teratogen wirken. Da sie über eine lange Zeit im Körper bleiben, können sie für eine schädigende Wirkung im Falle einer Schwangerschaft verantwortlich sein. Folgende Präparate stehen zur Verfügung:

- Alendronat (Fosamax®) 10 mg oral, täglich
70 mg oral, wöchentlich
- Risedronat (Actonel®) 5 mg oral, täglich
35 mg oral, wöchentlich. ■

Vorstand der Schweizerischen Menopausengesellschaft (SMG), unter Mitwirkung von:

- Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, Bern**
- PD Dr. med. Bruno Imthurn, Zürich**
- PD Dr. med. Marius Kränzlin, Basel**
- Prof. Dr. med. German Marbet, Basel**
- Dr. med. C. Wöfle, Basel**

Korrespondenzadresse:

- Prof. Dr. med. Christian De Geyter**
Präsident der Schweizerischen Menopausengesellschaft (SMG)
E-Mail: cdegeyter@uhbs.ch

Literaturliste/Quellen:

Anderson, G.L., Judd, H.L., Kaunitz, A.M., Barad, D.H., Beresford, S.A., Pettinger, M., Liu, J., McNeely, S.G., Lopez, A.M. (for the WHI investigators): Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated procedures. *WHI randomised trial.* JAMA 2003; 290: 1739–1748.

Barrett-Connor, E., Grady, D., Sashegyi, A., Anderson, P.W., Cox, D.A., Hozowski, K., Rautaharju, P., Harper, K.D. (for the MORE investigators): Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2003; 287: 847–857.

Bone, H.G., Hosking, D., Devogelaer, J.P., Tucci, J.R., Emkey, R.D., Tonino, R.P., Rodriguez-Portales, J.A., Downs, R.W., Gupta, J., Santora, A.C., Liberman, U.A.: (Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group): Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1189–1199.

Cauley, J.A., Robbins, J., Chen, Z., Cummings, S.R., Jackson, R.D., LaCroix, A.Z., LeBoff, M., Lewis, C.E., McGowan, J., Neuner, J., Pettinger, M., Stefanick, M.L., Wactawski-Wende, J., Watts, N.B. (for the WHI Investigators): Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003; 290: 1729–1738.

Chlebowski, R.T., Hendrix, S.L., Langer, R.D., Stefanick, M.L., Gass, M., Lane, D., Rodabough R.J., Gilligan, M.A., Cyr, M.G., Thomson, C.A., Khandekar,

J., Petrovitch, H., McTiernan, A. and the WHI Investigators: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *The WHI randomised trial.* JAMA 2003; 289: 3243–3304.

Chlebowski, R.T., Wactawski-Wende, J., Ritenbaugh, C., Hubell, A., Ascensao, J., Rodabough R.J., Rosenberg, C.A., Taylor, V.M., Harris, R., Chen, C., Adams-Campbell, L.L., White, E. (for the WHI investigators): Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 991–1004.

Cummings, S.R., Duong, T., Kenyon, E., Cauley, J.A., Whitehead, M., Krueger, K.A. (for the MORE trial) Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287: 216–220.

Decker, D.A., Pettinga, J.E., Vander, Velde, N., Huang, R.R., Kestin, L., Burdakin, J.H.: Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a matched-controlled series. *Menopause* 2003; 10: 277–285.

Eastell, R.: Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 41: 222–227.

Eichholz, A.C., Mahanavi, V., Sood, A.K.: Allopathic and complementary alternatives to hormone replacement therapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003; 3: 949–955.

Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) 2003.

Grady, D.: Postmenopausal hormones, therapy for symptoms only. *New. Engl. J. Med.* 2003; 348: 348: 19–21.

Hays, J., Ockene, J.K., Brunner, R.L., Kotchen, J.M., Manson, J.E., Patterson, R.E., Aragaki, A.K., Shumaker, S.A., Brzyski, R.G., LaCroix, A.Z., Granek, I.A., Valanis, B.G. (for the WHI investigators): Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: ??

HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *The Lancet* 2003; 363: 453–455. ??

Heinemann, L.A., Potthoff, P., Schneider, H.P.G.: International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2001; 1: 28.

Stahlberg, C., Pedersen, A.T., Lyng, E., Ottesen, B.: Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: the role of progestins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 335–344.

Swissmedic: Veröffentlichung der Women's Health Initiative Memory Study and der Million Women Study. *Schweizerische Ärztezeitung* 2004; 85: 394–395.