

Roland Armin Kaiser

Dr. med.

## **Der Effekt von unterschiedlicher oraler und transdermaler Östrogen-Substitution auf Knochenstoffwechselmarker bei postmenopausalen Frauen.**

Geboren am 10. Februar 1969 in Laupheim

Reifeprüfung am 04. April 1988 im Pestalozzi-Gymnasium, Biberach

Studiengang der Fachrichtung Medizin von SS 1991 bis WS 1997/1998

Physikum am 23. März 1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium an der Universität Heidelberg

Praktisches Jahr im Akad. Lehrkrankenhaus Sinsheim

3. Staatsexamen am 13. November 1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach : Chirurgie

Doktorvater : Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt-Gayk

In dieser Studie wurden bei insgesamt 2016 Patientinnen folgende Knochenstoffwechselfparameter, im Rahmen der Osteoporose-Vorsorge, erhoben: 1. **Pyridinium-Crosslinks** im Urin mittels HPLC a) Desoxypyridinolin (n=395) b.) Pyridinolin (n=282); 2. **Ostase/BAP** im Serum (n=738) mittels Immunoradiometrischem-Assay; 3. **Osteocalcin/BGP** im Serum (n=1261) mittels RIA. Als weitere relevante Knochenstoffwechselfparameter wurde 4. **Calcidiol** und **Calcitriol** im Serum (jeweils n=146) mittels CPBA bzw. SPA-RIA und 5. **17 $\beta$ -Estradiol** im Serum (n=1163) mittels MEIA bestimmt. Für alle Parameter außer den Vitamin-D-Metaboliten wurden die Gruppen ovarielle Zyklen, Postmenopausal und Hormone-Replacement-Therapie gebildet, wobei die letzte Gruppe (HRT) in die Präparate-spezifischen Untergruppen unterteilt wurde. Die Pyridinium-Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin sind spezifische Marker der Knochenresorption, Ostase (Knochen-Alkalische-Phosphatase) ist ein spezifischer Marker der Knochenformation. Osteocalcin ist ein Marker für Formation und Resorption. Sie gelten als Kontrollparameter der Osteoporosedagnostik.

Um die Dynamik der Parameter unter den verschiedenen Formen der HRT zu bestimmen, wurde die zu jedem Patienten bzw. Parameter bezogene Hormonsubstitution mit dem Datum der Probenentnahme abgeglichen. Der Transport sowie die Probenbestimmung erfolgte unter den vom Test-Hersteller geforderten, standardisierten Bedingungen .

Bei der Analyse der vorliegenden Daten konnten signifikant erhöhte Serumwerte der Knochen-Alkalische-Phosphatase BAP, Osteocalcin sowie signifikant erhöhte Urin-Werte der Pyridinolin-Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin für postmenopausale Frauen ohne Hormonsubstitution nachgewiesen werden. Der Anstieg der Marker für Knochenresorption (PYD und DPD) übersteigt dabei die Zunahme der Knochen-Marker BAP und BGP, ein deutlicher Hinweis auf die negative Knochenstoffwechselbilanz postmenopausal. Der markanteste Anstieg zeigte sich für Desoxypyridinolin im Urin, der aktuell spezifischste Resorptionsparameter der Knochenstoffwechseldiagnostik.

Postmenopausale, substituierte Frauen zeigten dagegen Serum- und Urinwerte vergleichbar mit prämenopausalen gesunden Frauen.

Die unterschiedlichen Applikationsformen und Substitutionsdosen ergaben vergleichbare Serum- bzw. Urinmittelwerte für die einzelnen anabolen und katabolen Marker. Eine Ausnahme stellte jedoch die Gruppe konjugierter Östrogene 0,3 mg / Tag dar. Ein Drittel aller Frauen dieser Gruppe zeigten Werte über der Referenz-Obergrenze für PYD und DPD, so daß hier von einer Unterdosierung für einige Frauen ausgegangen werden muß.

Transdermale und orale Applikationsformen zeigten gleichwertige Ergebnisse, wobei bereits bei der geringste Dosierung, mit Estradiol 25 µg transdermal, keine erhöhten DPD-Urinwerte mehr beobachtet wurden. Damit kann bei einem durchschnittlichen 17β-Estradiol Serumspiegel von 20-25 ng/l bereits von einer Knochenprotektiven Wirkung ausgegangen werden, einer Dosierung, die zudem weit unter der thrombogenen Schwellendosis liegt.

Unter den Dosierungen Estradiolvalerat 1-2 mg (für PYD und DPD) bzw. 2 mg (für BGP und BAP) sowie Estradiol 50-100 µg und 25 µg transdermal zeigten sich die günstigsten Serum- und Urinwerte für die anabolen und katabolen Knochenstoffwechselmarker BAP, BGP, DPD und PYD. Dabei zeigte BGP nur in der Gruppe einen günstigen Effekt (Absinken unter HRT). Im Einzelfall zeigten sich Anstiege beim BGP unter HRT. Vermutlich ist die Stabilität von BGP nicht ausreichend.

Für die Vitamin-D-Metaboliten Calcidiol und Calcitriol konnten signifikant abfallende Serumwerte bei nicht substituierten Frauen im Vergleich zwischen Prämenopause und Postmenopause dargestellt werden. Unter Substitution mit Östrogenen erholten sich diese Veränderungen mit einem Anstieg auf prämenopausale Serumwerte. Die postmenopausale Östrogen-Substitution besitzt somit neben der direkten Steroid-Rezeptor-vermittelten Wirkung am Osteoid eine zweite Achse für die knochenprotektive Wirkung: die Stimulation der renalen 1-alpha-Hydroxylase zur verbesserten Calciumaufnahme und Mineralisierung des postmenopausalen Skeletts.

Abschließend kann somit die orale und transdermale Hormonsubstitution im Osteoporoseschutz als gleichwertig betrachtet werden, das niedrig dosierte transdermale System (Estradiol 25 µg) zeigt eine vergleichbare knochenprotektive Wirkung wie die höher dosierten oralen und transdermalen Applikationsformen.

DPD, PYD, BGP und BAP sind sinnvolle Kontrollparameter zur Erfolgskontrolle der postmenopausalen Hormonsubstitution. BGP war nur für Gruppenvergleiche und nicht für den Einzelfall brauchbar.