

Aktuelles zur Hormonersatztherapie, Schilddrüsenerkrankungen und Osteoporose



Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin

*Innovationspark Springorum
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 - 44795 Bochum*

www.endo-bochum.de



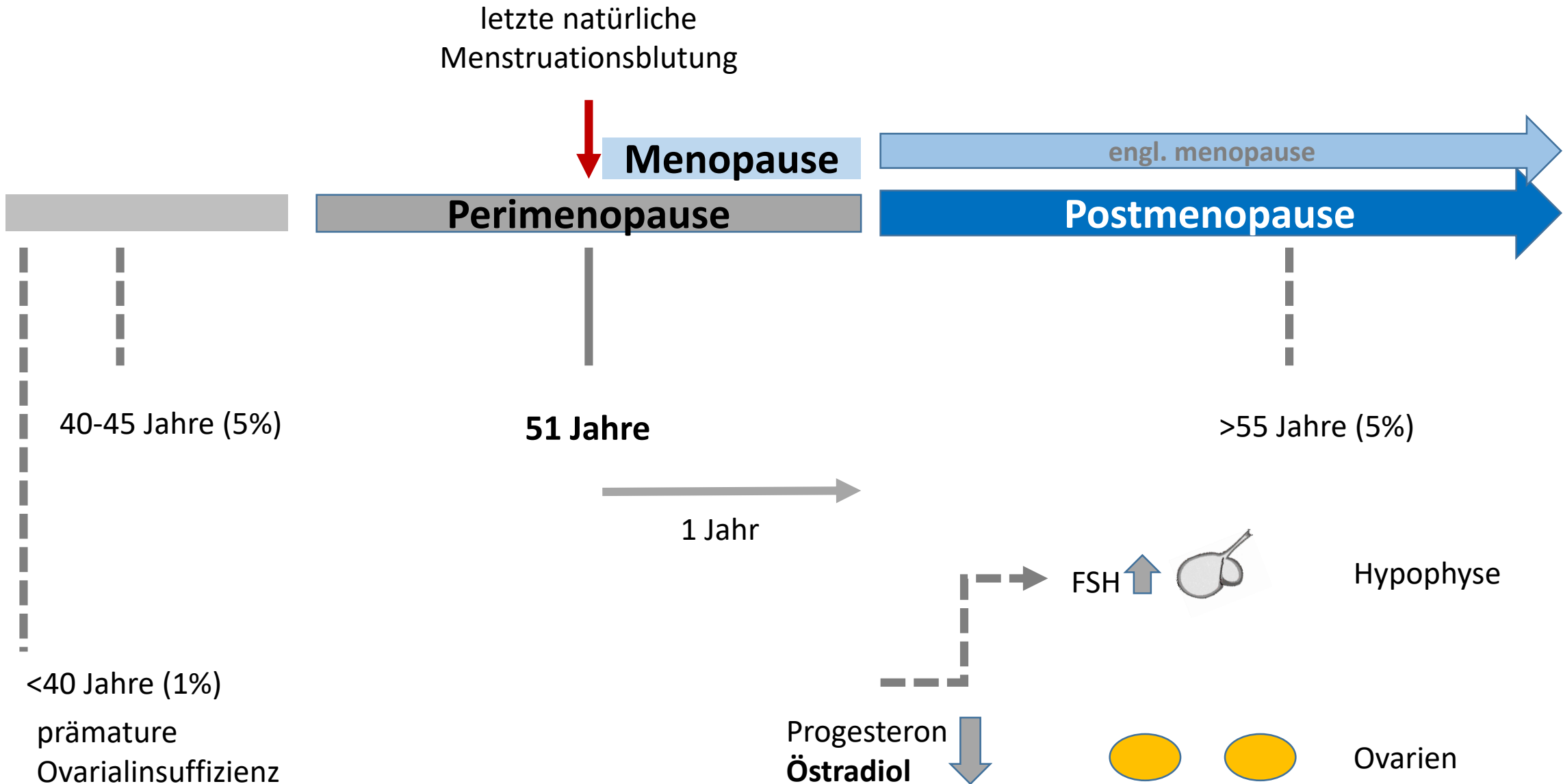
Die Erschaffung Adams - Deckenfresko Sixtinische Kapelle – Michelangelo

Gynäkologie

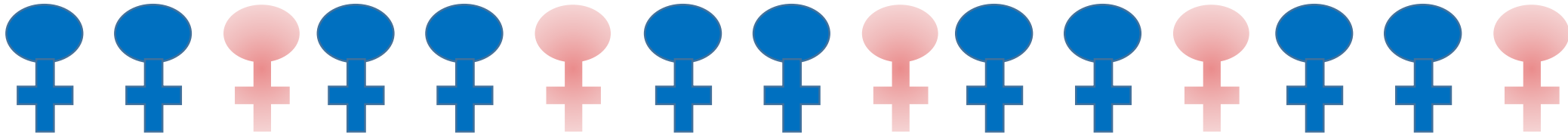


Endokrinologie

Perimenopause – Menopause - Postmenopause



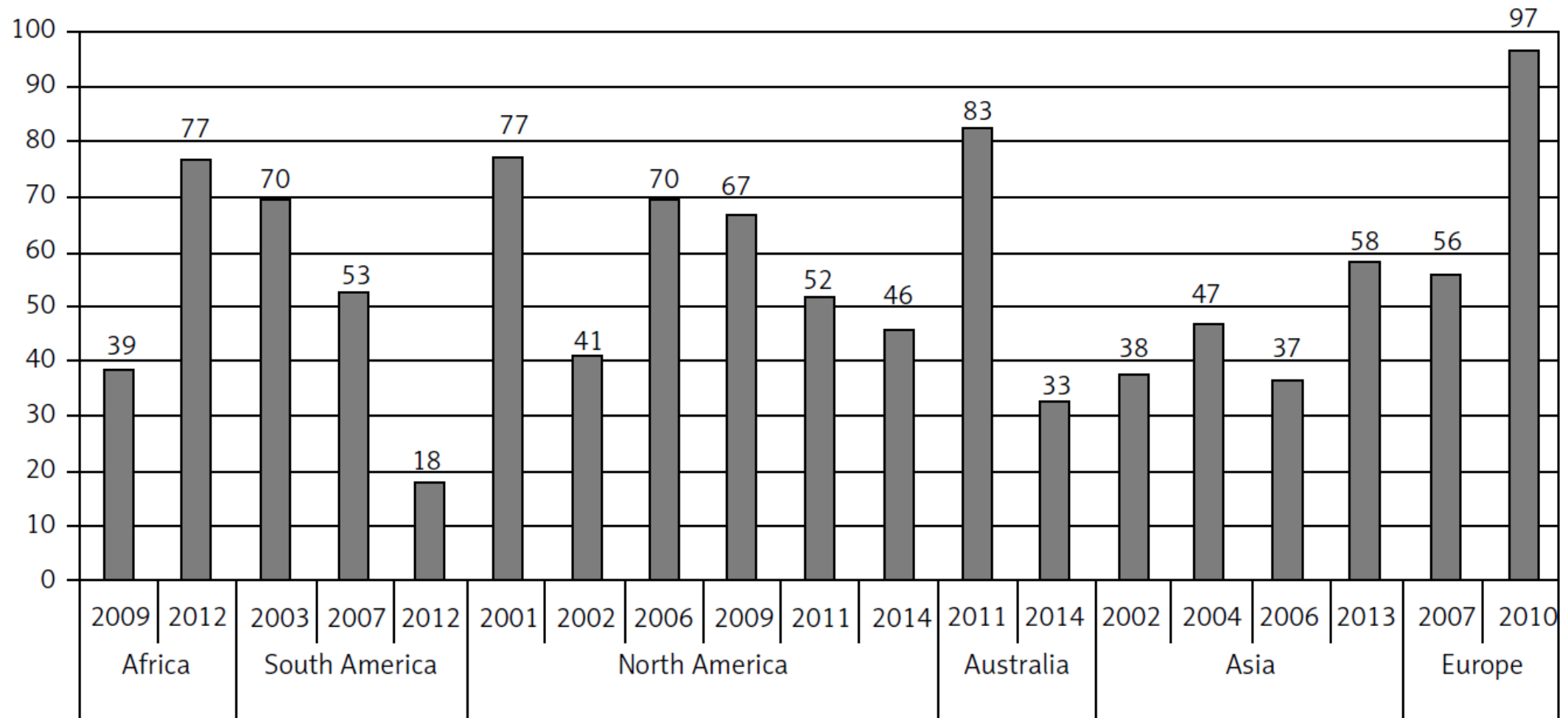
Differenzierte Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause 2019



Menopausal symptoms	% with symptoms	% with moderate to very severe
1: hot flush, sweating	47.1	31.1
2: heart discomfort	35.3	10.1
3: sleep problems	26.1	14.3
4: depressive mood	29.4	12.6
5: irritability	28.6	11.8
6: anxiety	31.1	11.8
7: physical and mental exhaustion	64.7	27.7
8: sexual problems	24.4	19.3
9: bladder problems	30.3	12.6
10: vaginal dryness	31.1	14.3
11: joint and muscular discomfort	80.7	51.3

Epidemiology of the symptoms of menopause – an intercontinental review

Percentage of hot flashes, excessive sweating



Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche

>6 Tage innerhalb von 2 Wochen

letzte natürliche
Menstruationsblutung



Menopause

engl. menopause

Perimenopause

Postmenopause

4.5 Jahre

>4.5 Jahre

40-45 Jahre (5%)

51 Jahre

55 Jahre (5%)

1 Jahr

FSH ↑



Hypophyse

<40 Jahre (1%)

prämaturre
Ovarialinsuffizienz

Progesteron ↓
Östradiol ↓



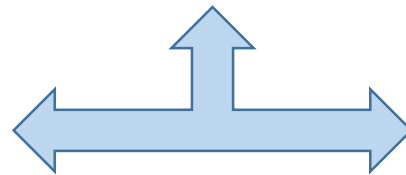
Ovarien

„Women’s Health Initiative Study“ (WHI) 2002

27.000 Patientinnen (50-79 Jahre)

Ziel, ob eine postmenopausale Hormontherapie auch zur **Primärprävention** altersassoziierter Erkrankungen –insbesondere kardiovaskulärer Art - **geeignet** ist.

orale Hormontherapie



Kombination von
konjugierten **equinen**
Östrogenen mit dem
Gestagen
Medroxyprogesteron
acetat (MPA)

Östrogenmonotherapie bei Frauen
nach Hysterektomie

Frühzeitiger Abbruch
Brustkrebs ↑
CV-Ereignisse ↑

WHI-Studie ist weiterhin die wichtigste Studie zur Hormontherapie

letzte natürliche
Menstruationsblutung



Menopause

engl. menopause

Perimenopause

Postmenopause

5.6 Jahre [E+G]

7.2 Jahre [E]

primären Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter

(1) koronare Herzerkrankung

(2) invasive Mammakarzinom

- Schlaganfall
- Lungenembolie
- kolorektales Karzinom
- Endometriumkarzinom
- Schenkelhalsfraktur
- Tod

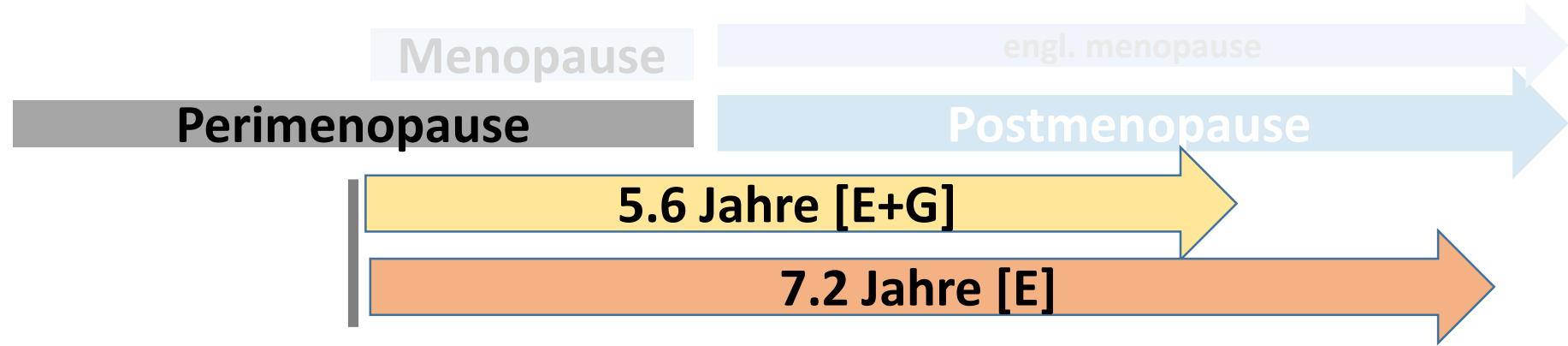
13 Jahre

Nachbeobachtung

Hypophyse

Ovarien

WHI-Studienergebnisse sind außerordentlich komplex



primären Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter

(1) koronare Herzerkrankung



(2) invasive Mammakarzinom



Hazard Ratio (HR) von **1,2** (95 %-Konfidenzintervall (KI), 0,95–1,45)

Hazard Ratio (HR) von **1,2** (95 %-Konfidenzintervall (KI), 1,0–1,5)

55 Jahre (5%)

<40 Jahre (1%)

prämatüre

Ovarialinsuffizienz

• Schlaganfall



• Lungenembolie



• kolorektales Karzinom



• Schenkelhalsfraktur

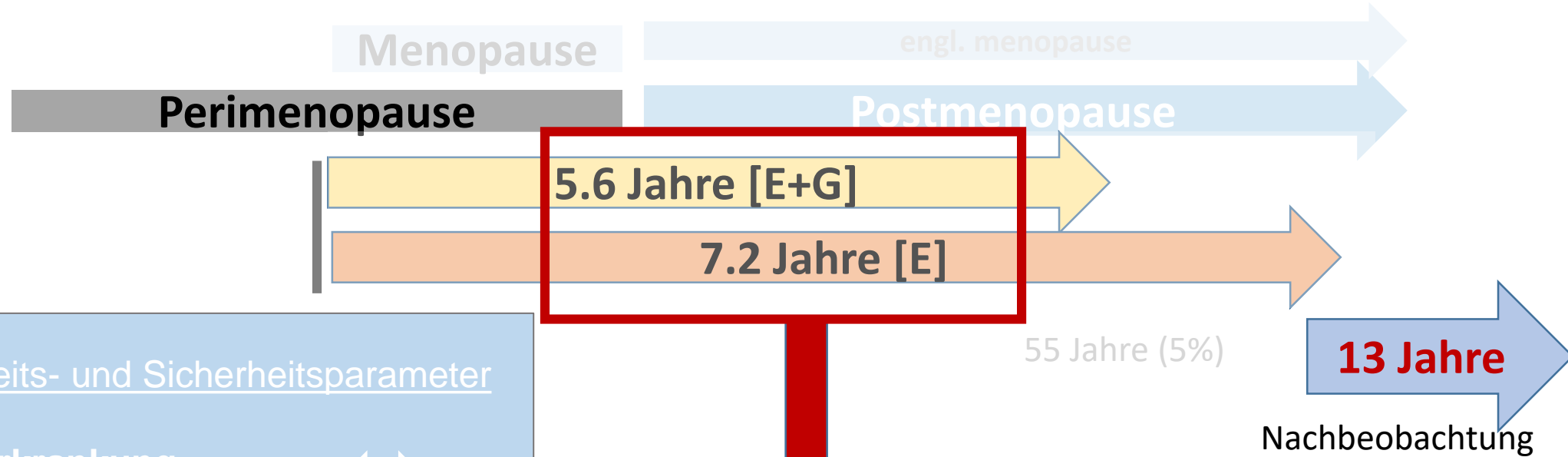


• vasomotorische Symptome



Ovarien

WHI-Studienergebnisse nach 13 Jahren Nachbeobachtung



primären Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter

(1) koronare Herzerkrankung ↔

(2) invasive Mammakarzinom ↑

<40 Jahre (1%)

prämatüre
Ovarialinsuffizienz

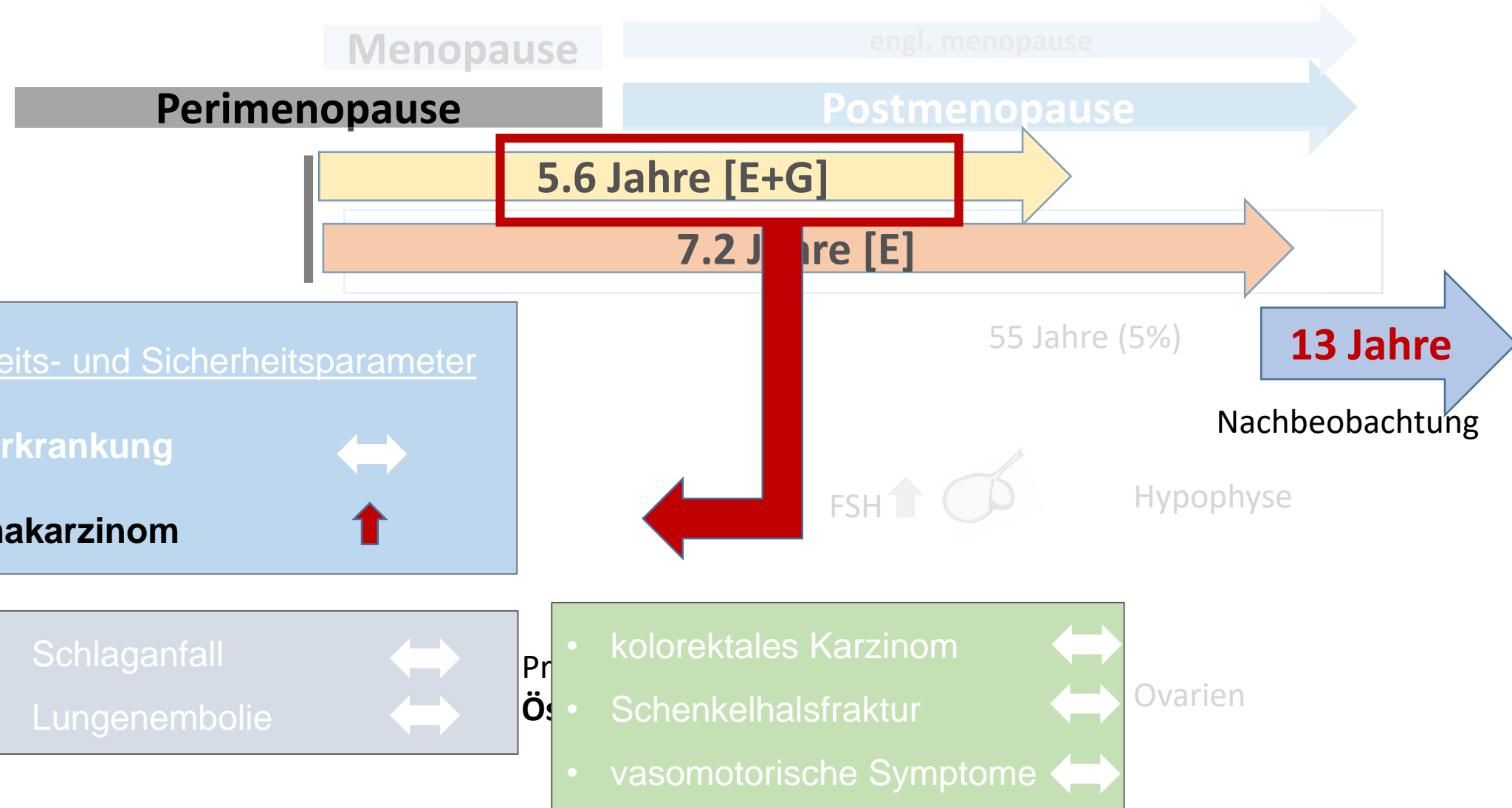
- Schlaganfall ↔
- Lungenembolie ↔

- kolorektales Karzinom ↔
- Schenkelhalsfraktur ↔
- vasomotorische Symptome ↔

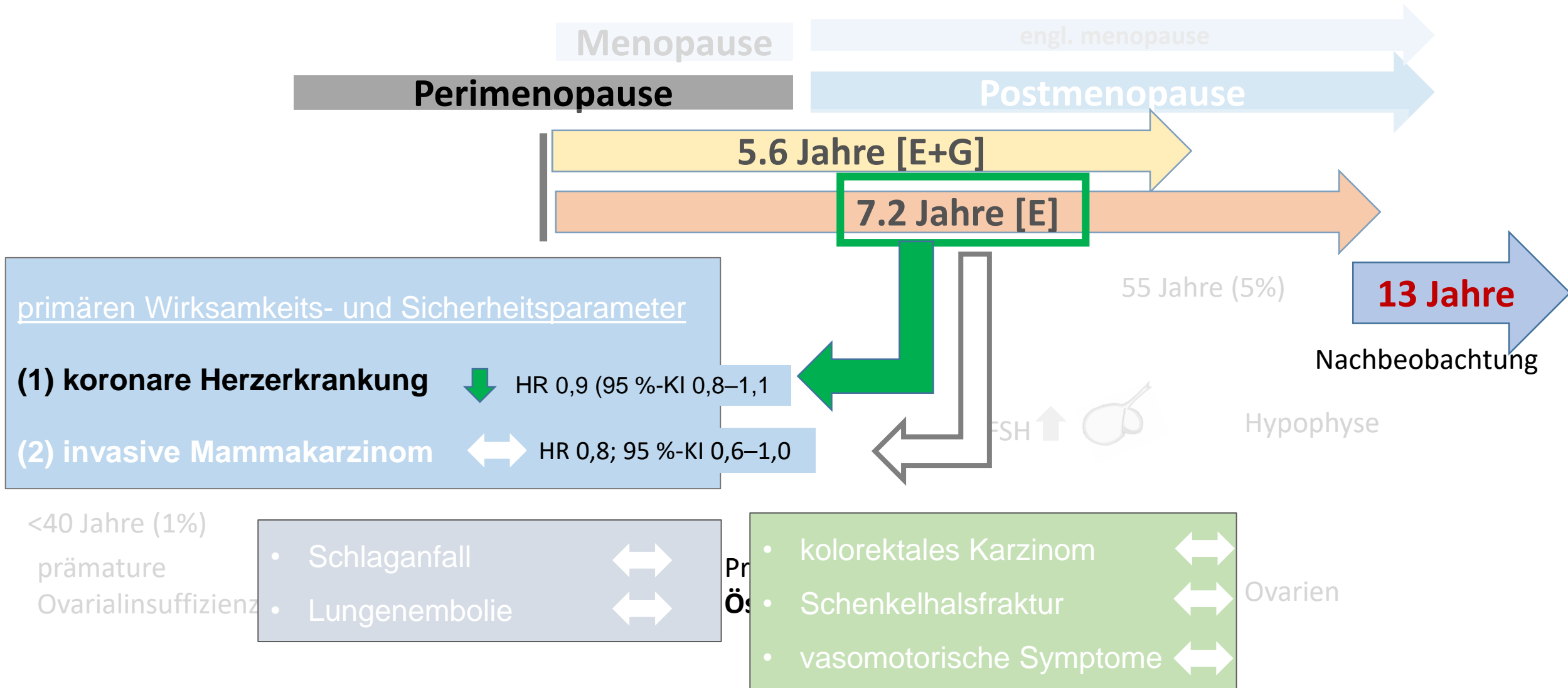
FSH ↑  Hypophyse

Ovarien

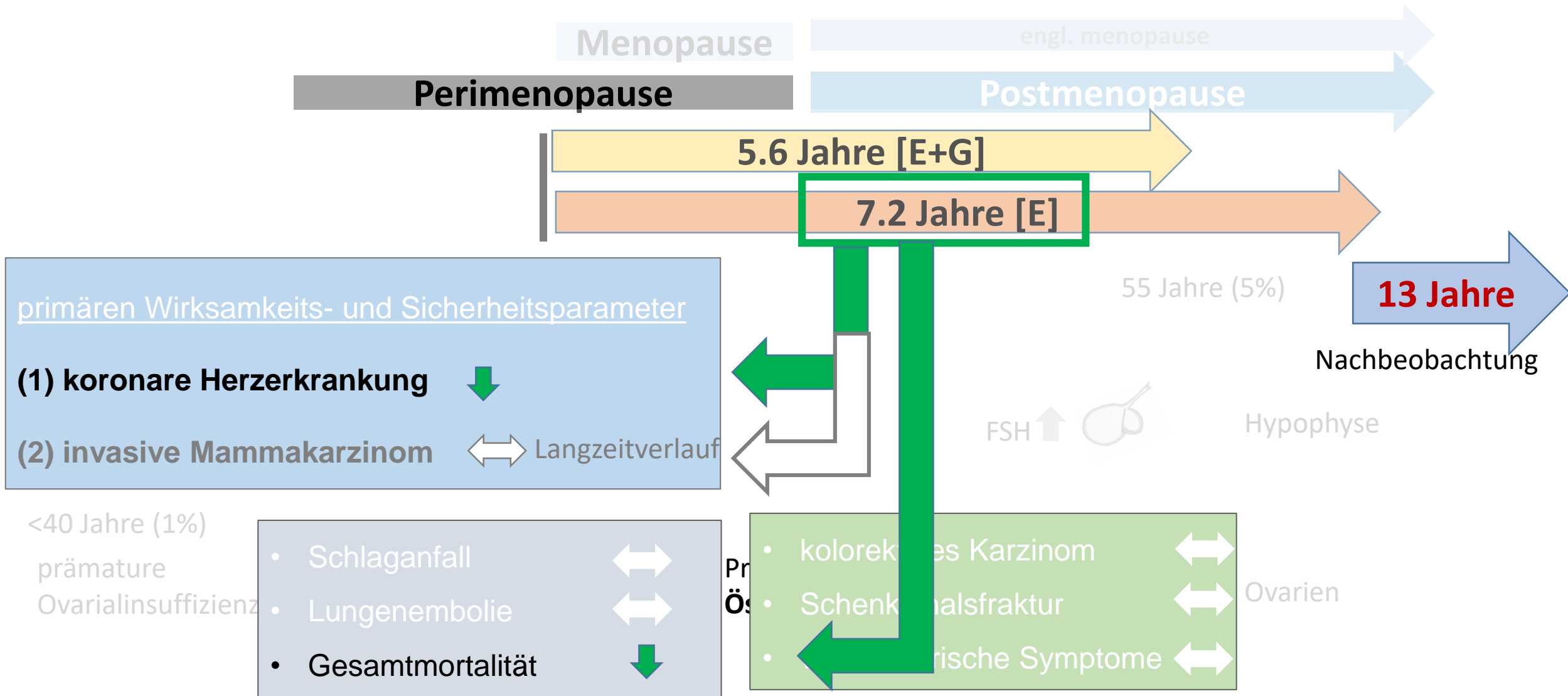
WHI-Studie differenziert zwischen E+G und E



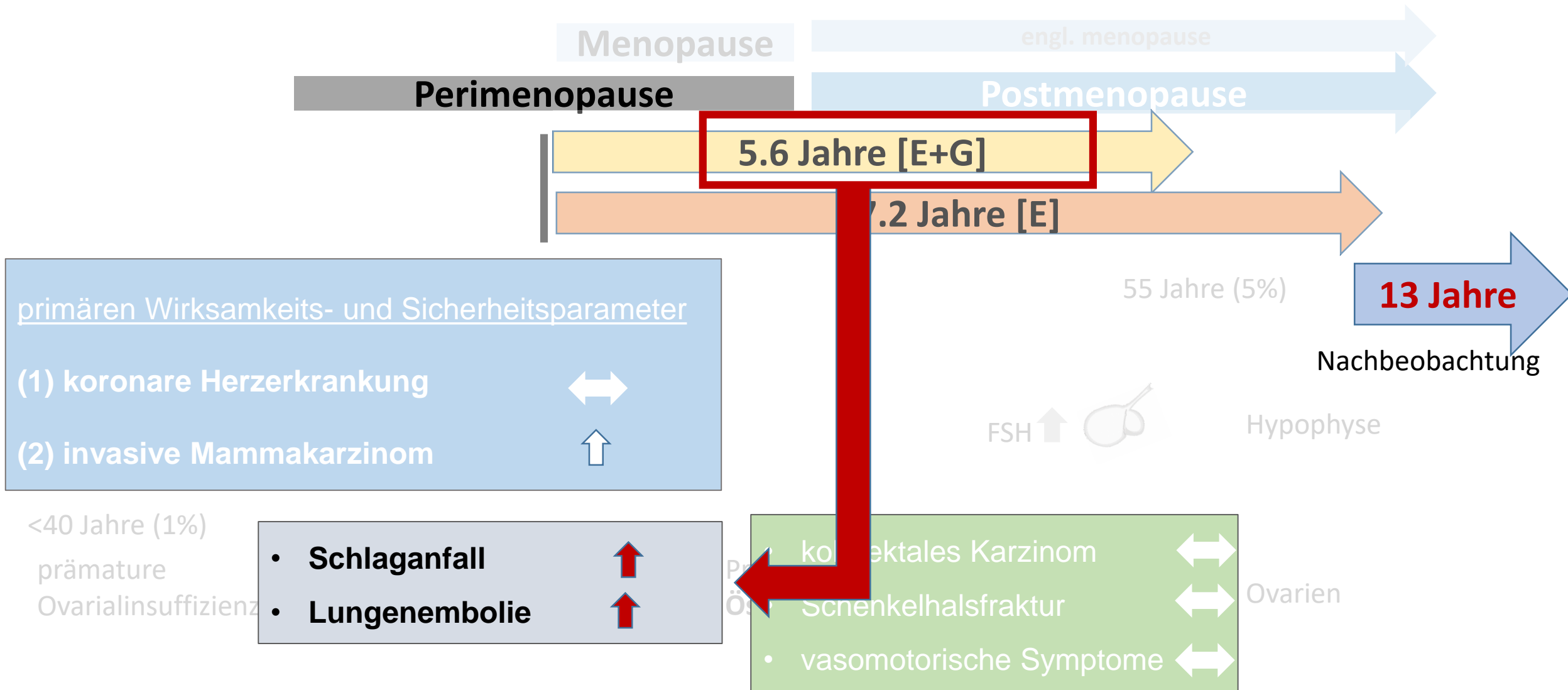
WHI-Studie: E besser als E+G



WHI-Studie: Altersunterschiede (50-59-Jährige)

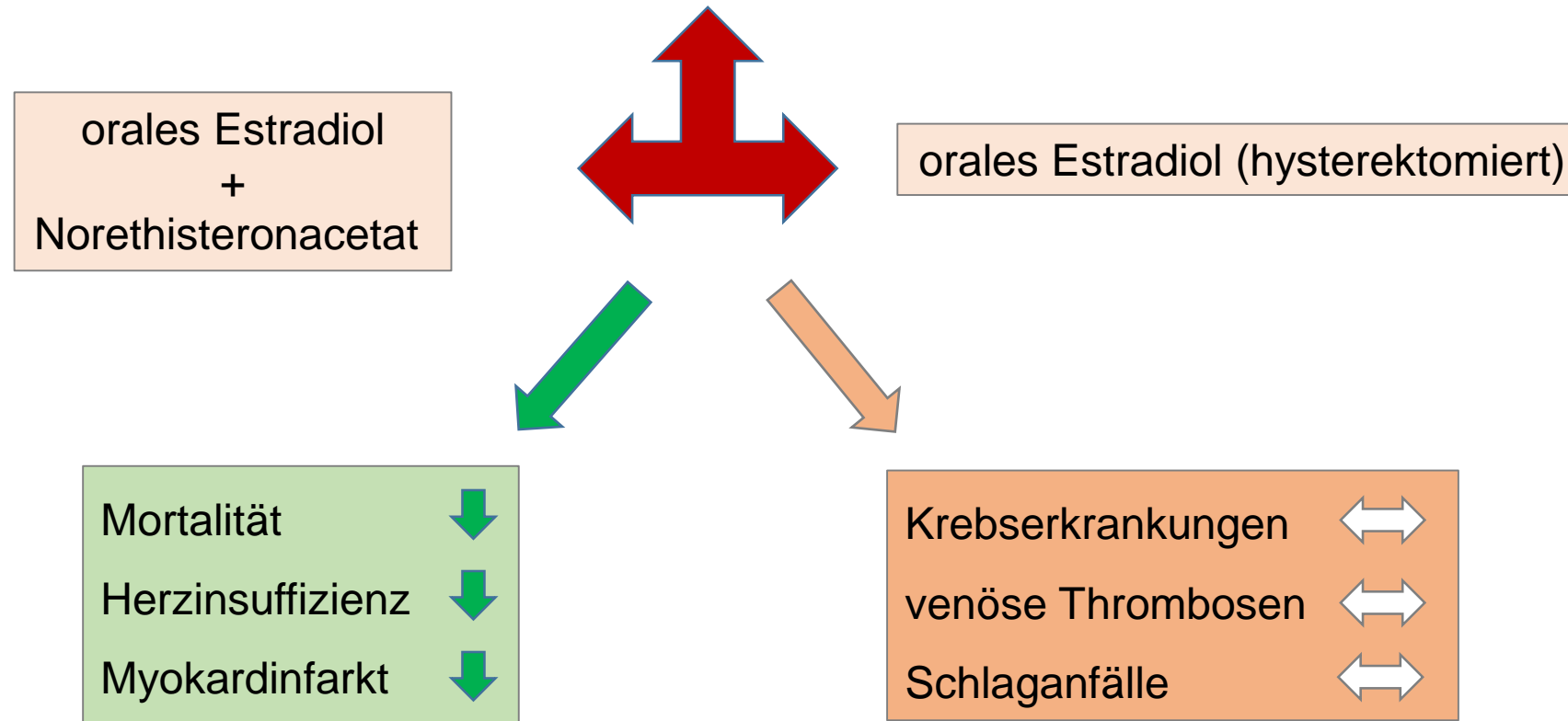


WHI-Studie: Altersunterschiede (>60-Jährige)



Dänische Studie untersuchte den Langzeiteffekt einer Hormontherapie

1000 Patientinnen mit einem frühen postmenopausalen
Alter von 50 Jahre
(versus 63 Jahre in der WHI-Studie)



Cochrane Collaboration: 19 randomisiert kontrollierte Studien

40 000 Patientinnen unter Hormontherapie

Patienten **mit** oder **ohne KHK**
Primär- oder Sekundärprävention
kein Benefit

- Gesamtüberleben 
- kardiovaskulären Tod 
- Myokardinfarkt 
- Angina pectoris 
- Revaskularisation 

älteren Frauen (> 10 Jahre seit Menopause) ein **erhöhtes Risiko** für:

Schlaganfälle (RR **1,2**; 95 %-KI 1,1–1,4)

venöse Thrombembolien (RR **1,9**; 95 %-KI 1,4– 2,7)

Lungenembolien (RR **1,8**; 95 %-KI 1,3–2,5)

Oral versus transdermal

Englische Studie: 1 Mio postmenopausaler Frauen nachverfolgt

Das relative Risiko venösen thrombembolischen Ereignisses

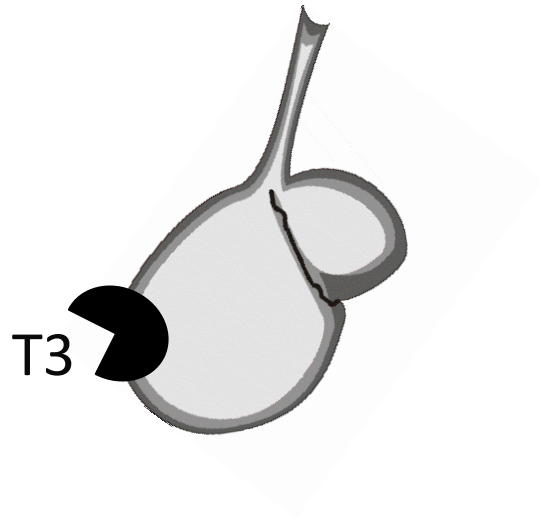
Orales Östrogen-Gestagen	↑	(RR 2,1 [95 %-KI 1,9–2,3])
Orales Östrogen	↑	(RR 1,4 [1,2– 1,7])
transdermale Östrogengabe	↔	(RR 0,8 [0,6–1,1])

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence, *Lancet* 2019; 394: 1159–68

- wenn eine **50-jährige übergewichtige** Frau eine **5-jährige kontinuierlich-kombinierte** durchführt, innerhalb der nächsten 20 Jahre 1 von 50 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten wird.
- wenn eine 50-jährige übergewichtige Frau eine **5-jährige sequentiell-kombinierte** EPT durchführt, innerhalb der nächsten 20 Jahre 1 von 70 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten wird.
- wenn eine 50-jährige übergewichtige Frau eine **5-jährige ET** durchführt, innerhalb der nächsten 20 Jahre 1 von 200 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten wird.

Schilddrüse

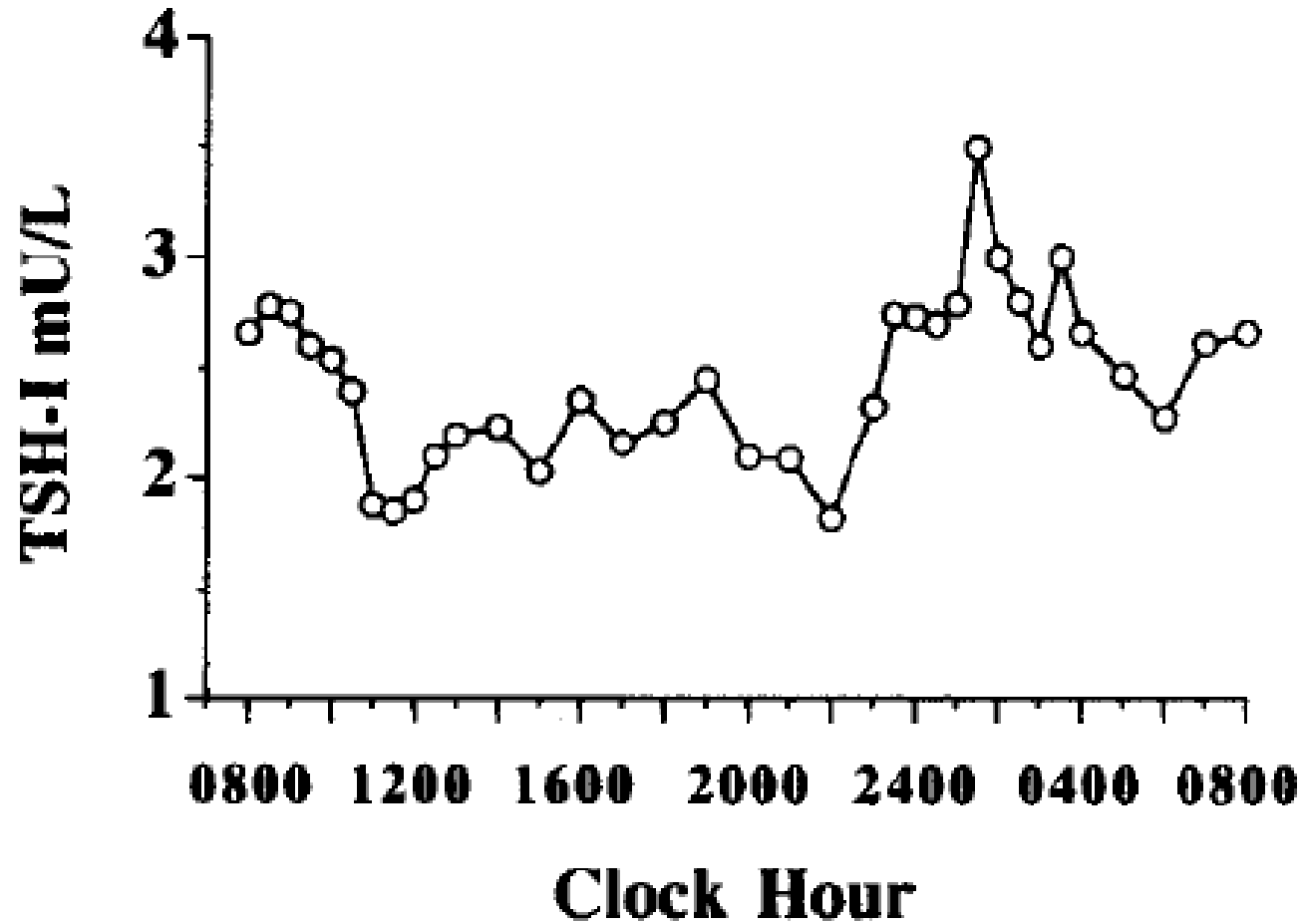




TSH



Circadian Variations of Thyrotropin (TSH) Bioactivity in Normal Subjects



AY7831976K1

Deutsche Bundesbank
Wolfgang
Frankfurt am Main
1 August 1991

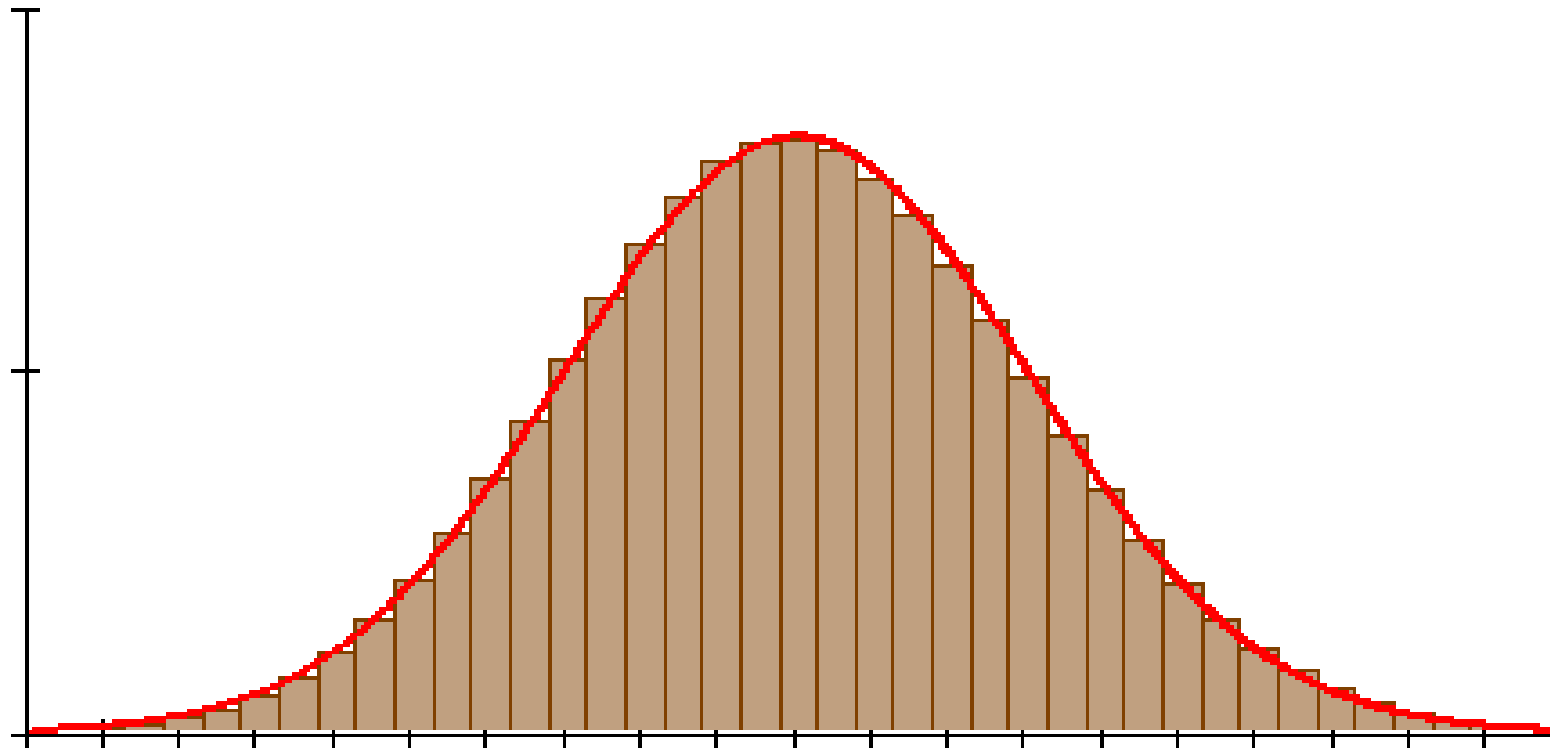


777 1855 Carl-Friedr. Gauß

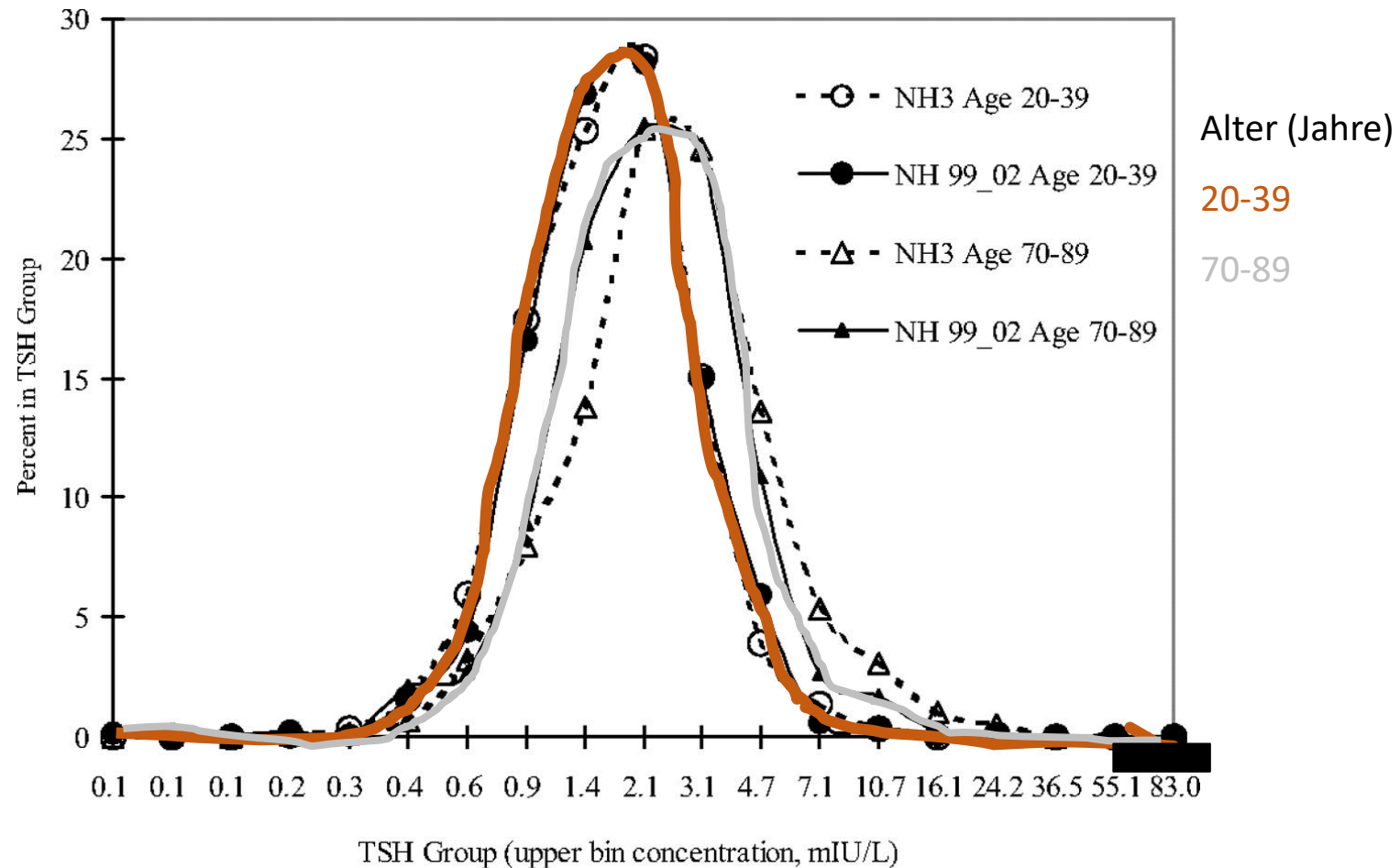
10

ZEHN DEUTSCHE MARK

TSH-Referenzwert: 0,3 – 4,0 mU/l



TSH: Alters-spezifische Unterschiede



Shift in TSH distribution to higher concentrations with age. Data from NHANES III (NH3) and NHANES 1999–2002 (NH 99_02) populations

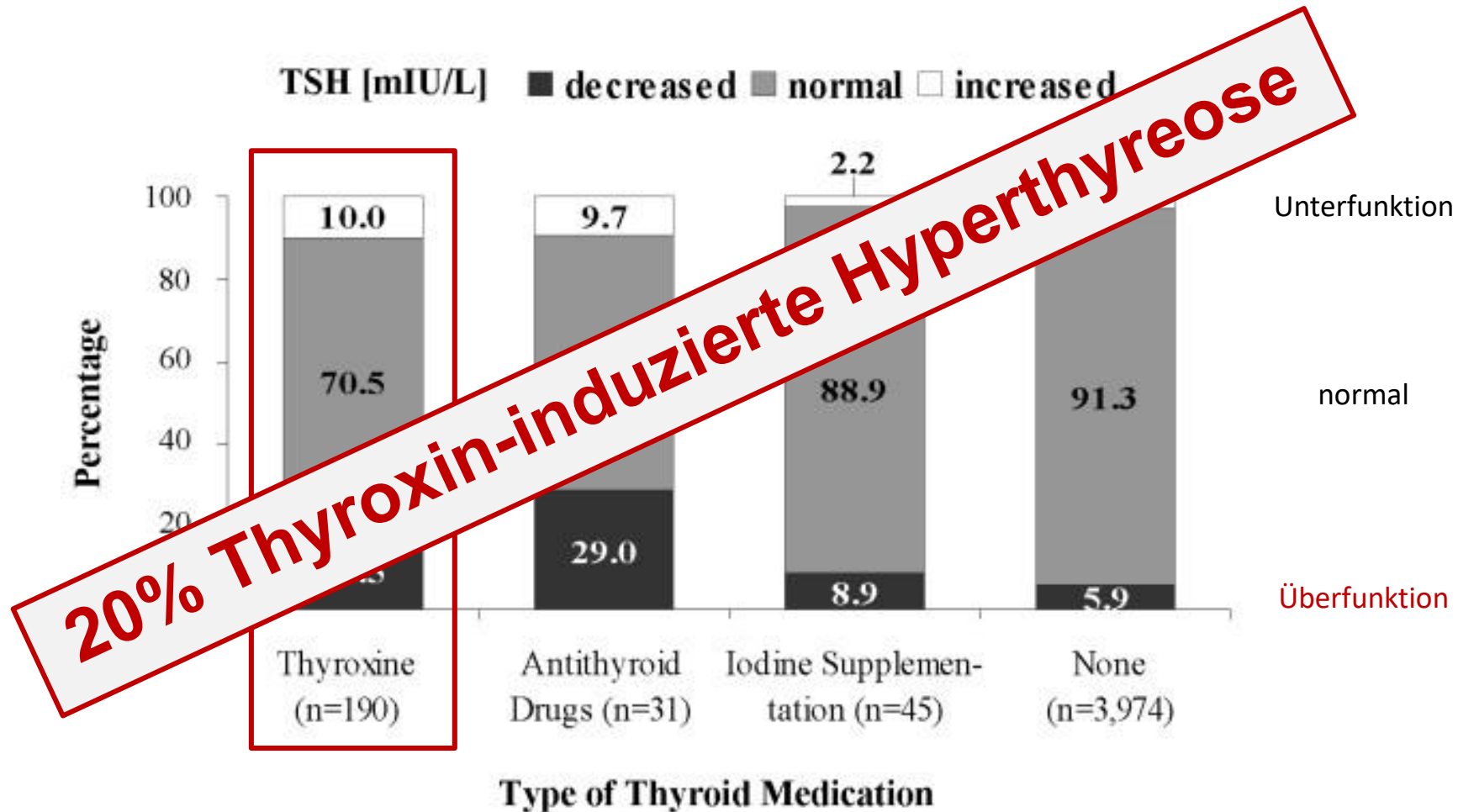
Therapie mit Schilddrüsenhormonen



Finger weg von unreflektierter Schilddrüsenhormoneinnahme !!!!

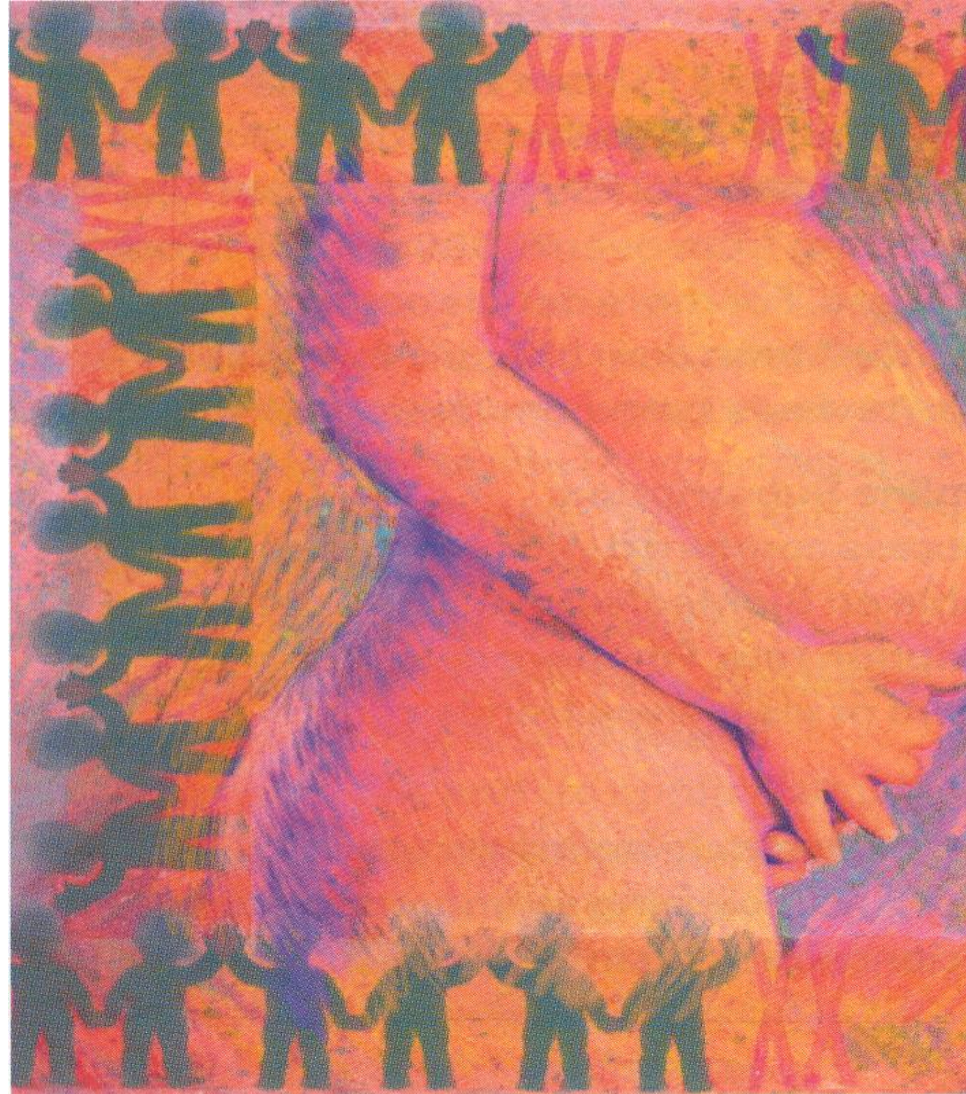


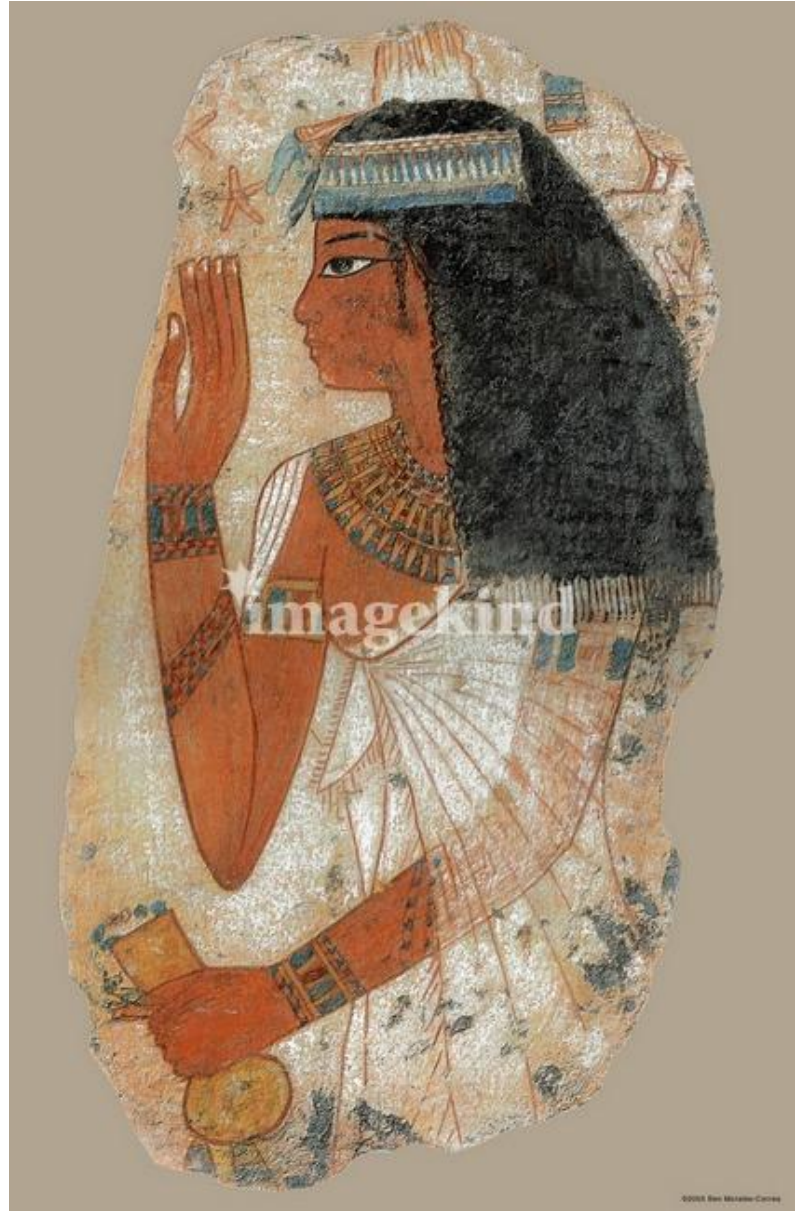
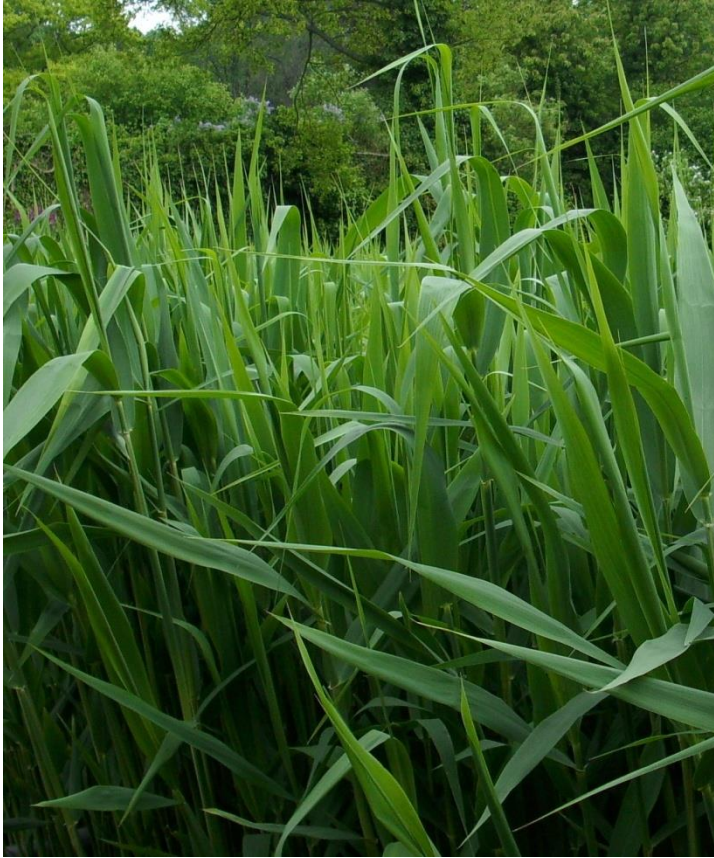
Thyroid function tests in patients taking thyroid medication in Germany: Results from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP).

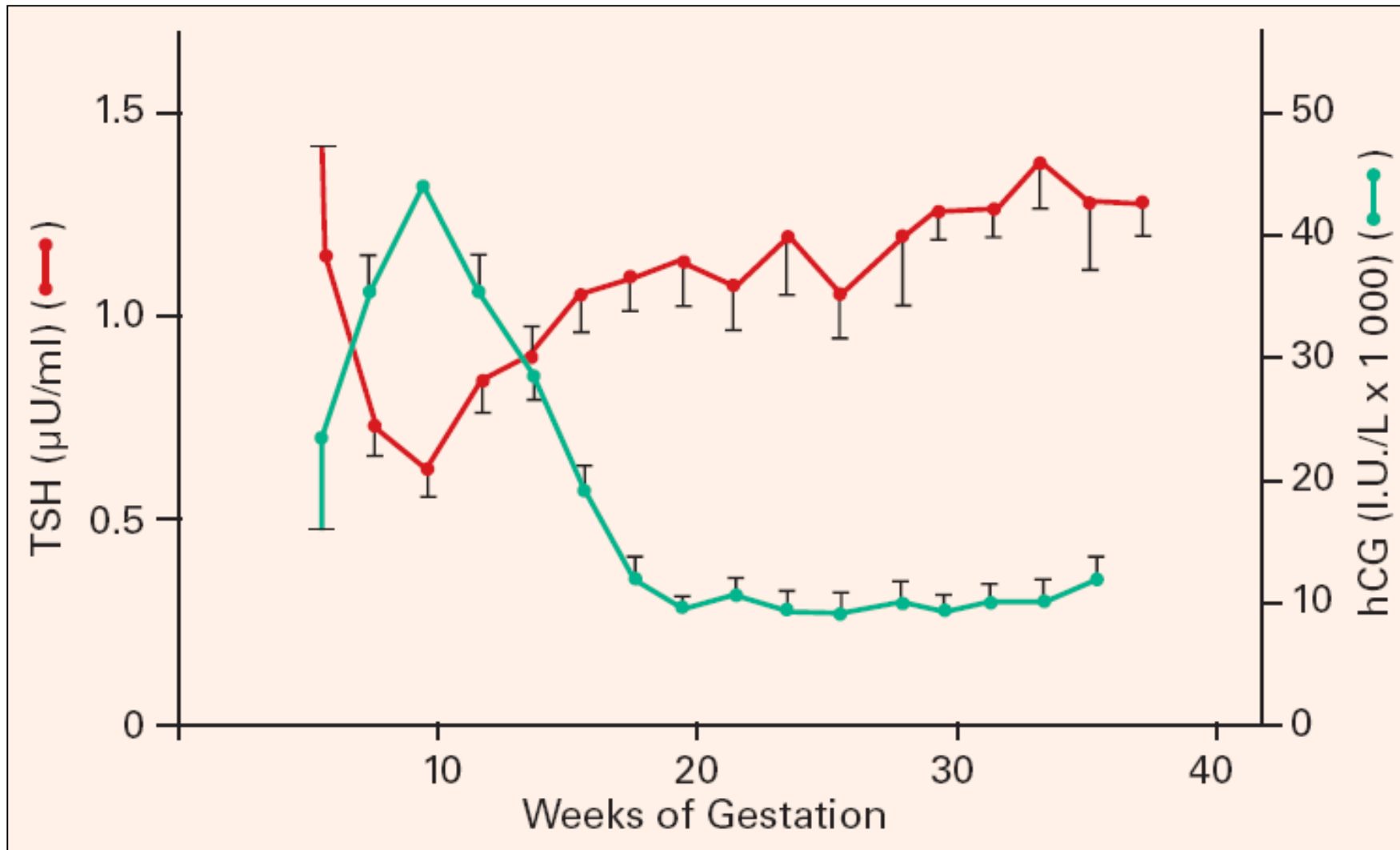


Proportion of decreased, normal and increased serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels according to the local reference range (< 50 years: 0.27-2.15 mIU/L; > 50 years: 0.10-2.15 mIU/L).

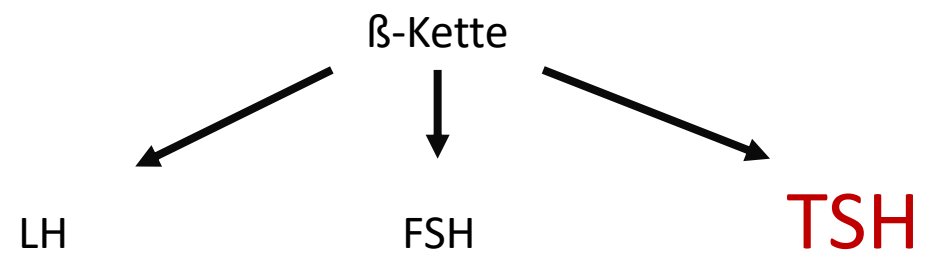
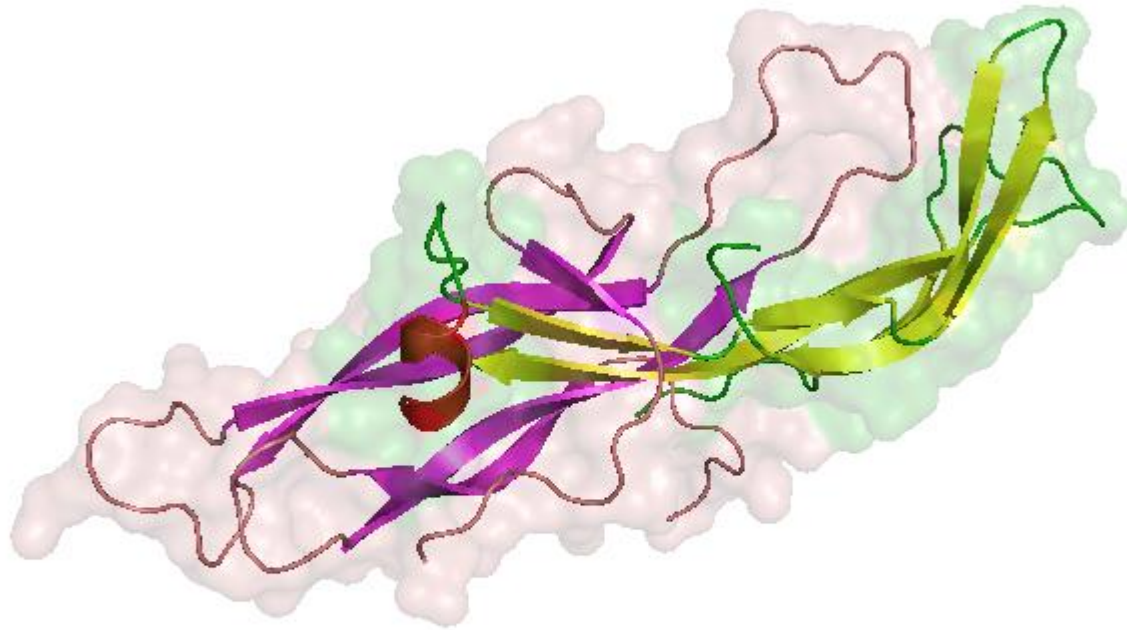
TSH-Werte in der Schwangerschaft



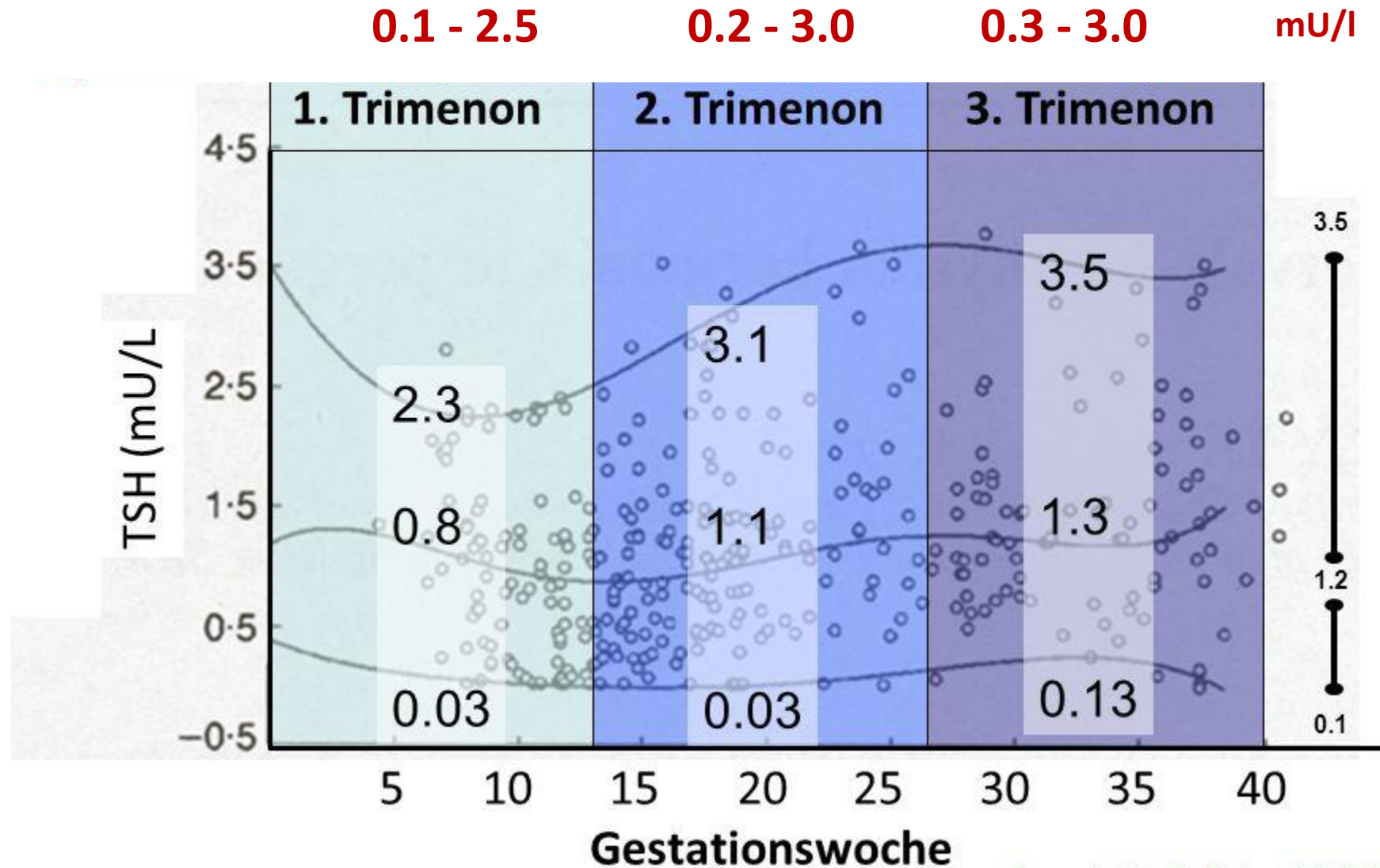




β -HCG



TSH-Referenzwerte in der Schwangerschaft



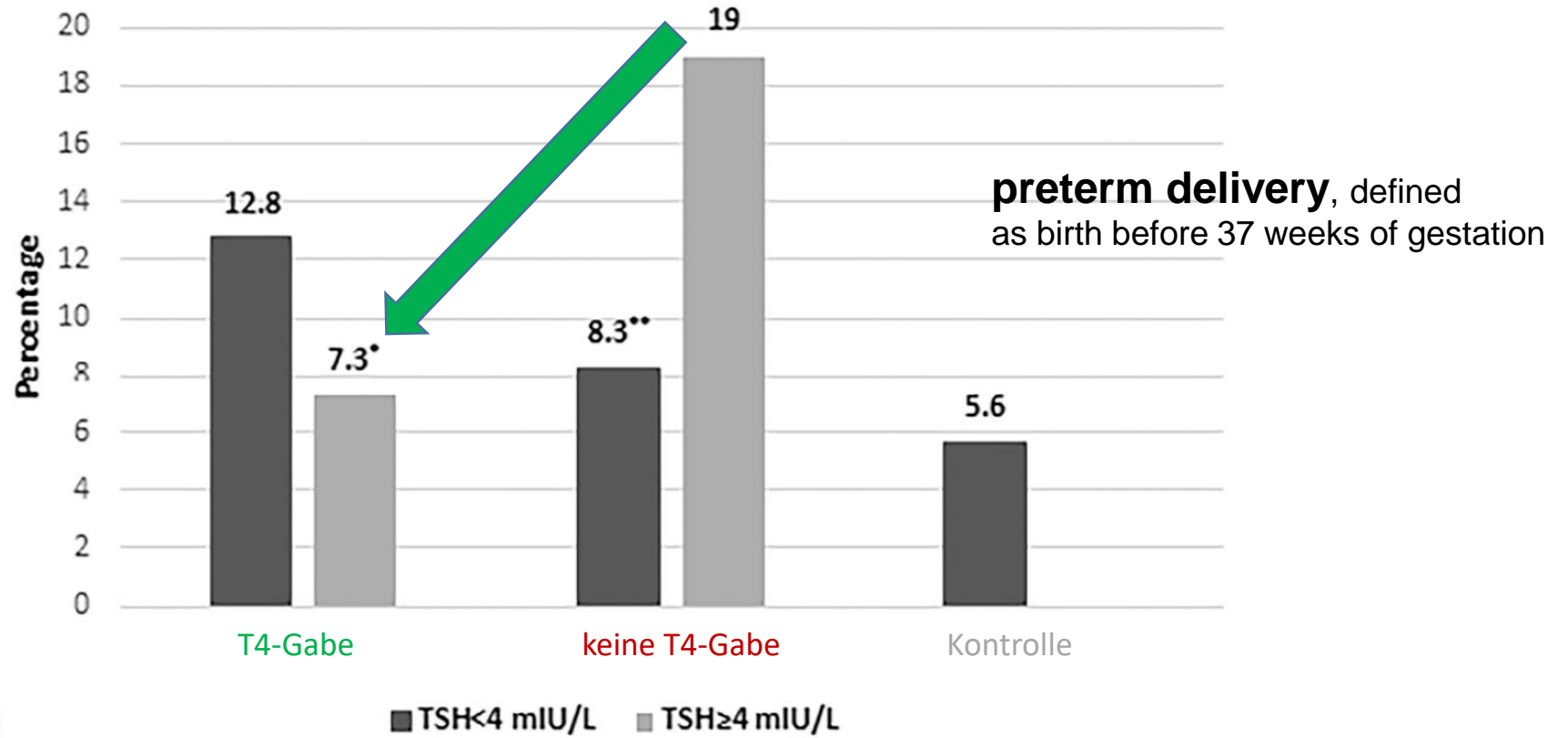
TSH-Ziel zur Konzeption und Schwangerschaft **<2.5 mU/L**



TSH (mU/l)	Total (N)	Miscarriages (N)	Odds of Miscarriage	95%CI	p#	Odds of Miscarriage*	95%CI*	p#*
<0.2	48	6	1	0.40, 2.52		0.98	0.38, 2.55	
0.2-2.5	272	34	1		0.001	1		<0.001
2.51-4.5	200	29	1.19	0.70, 2.02		1.09	0.63, 1.89	
4.51-10	160	32	1.75	1.03, 2.97		1.73	1.02, 2.96	
>10	53	17	3.31	1.68		3.64	1.81, 7.32	

Effects of Levothyroxine on **Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism,**

Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies



In conclusion, this study provides evidence that replacement therapy with LT_4 in pregnant women with TSH concentrations of 2.5 to 4.0 mIU/L who are negative for TPOAb could not improve pregnancy outcomes, whereas treatment in women with TSH concentrations ≥4.0 mIU/L was beneficial in reducing preterm delivery.

ORIGINAL ARTICLE

Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception

Rima K. Dhillon-Smith, M.B., Ch.B., Ph.D., Lee J. Middleton, M.Sc., Kirandeep K. Sunner, M.Sc., Versha Cheed, M.Sc., Krys Baker, Samantha Farrell-Carver, Ruth Bender-Atik, B.A., Rina Agrawal, M.B., B.S., Ph.D., Kalsang Bhatia, M.B., B.S.,
Edmond Edjocovic, M.B., B.S., M.D., Tarek Chahar, M.B., Ch.B.

a history of miscarriage or infertility.

Khashia Mulbagal, M.B., B.S., Natalie Nunes, M.B., B.S., M.D., Caroline Overton, M.D., Siobhan Quenby, M.D., Raj Rai, M.D., Nick Raine-Fenning, M.B., Ch.B., Ph.D., Lynne Robinson, M.B., Ch.B., M.D., Jackie Ross, M.B., B.S., Andrew Sizer, M.D., Ph.D., Rachel Small, B.Sc., F.R.C.O.G., Alex Tan, M.B., Ch.B., Martyn Underwood, M.B., Ch.B., Mark D. Kilby, D.Sc., M.D., Kristien Boelaert, M.D., Ph.D., Jane Daniels, Ph.D., Shakila Thangaratnam, Ph.D., Shiao Y. Chan, M.B., Ch.B., Ph.D., and Arri Coomarasamy, M.B., Ch.B., M.D.

19,585 women from 49 hospitals in the United Kingdom

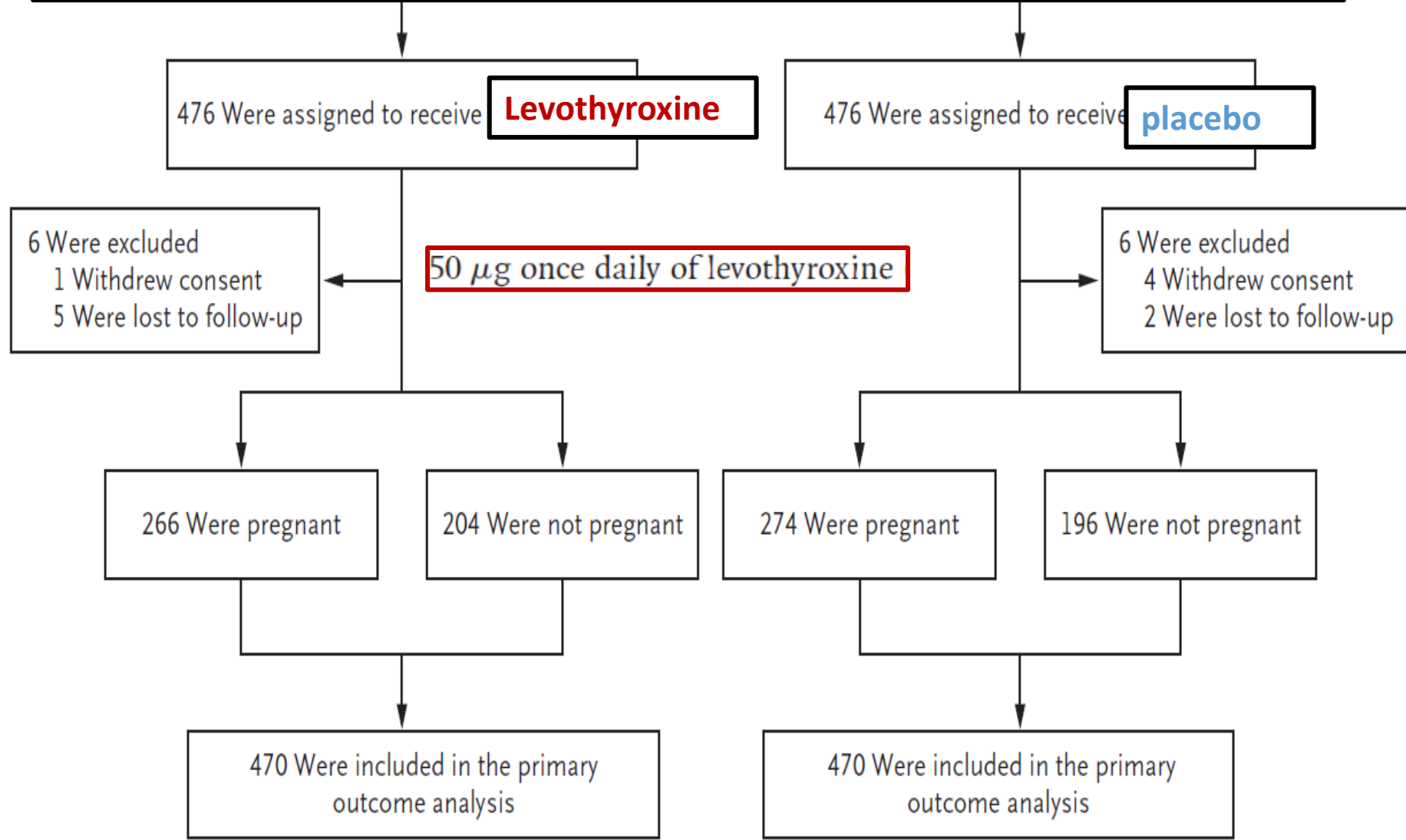


Figure 1. Enrollment, Randomization, Follow-up, and Analysis.

Table 1. Baseline Characteristics of the Participants.*

Characteristic	Levothyroxine Group (N = 476)	Placebo Group (N = 476)
----------------	----------------------------------	----------------------------

Prerandomization thyroid hormone concentrations

Serum thyrotropin level†

≤2.5 mIU/liter — no. (%)	329 (69.1)	330 (69.3)
--------------------------	------------	------------

>2.5 mIU/liter — no. (%)	147 (30.9)	146 (30.7)
--------------------------	------------	------------

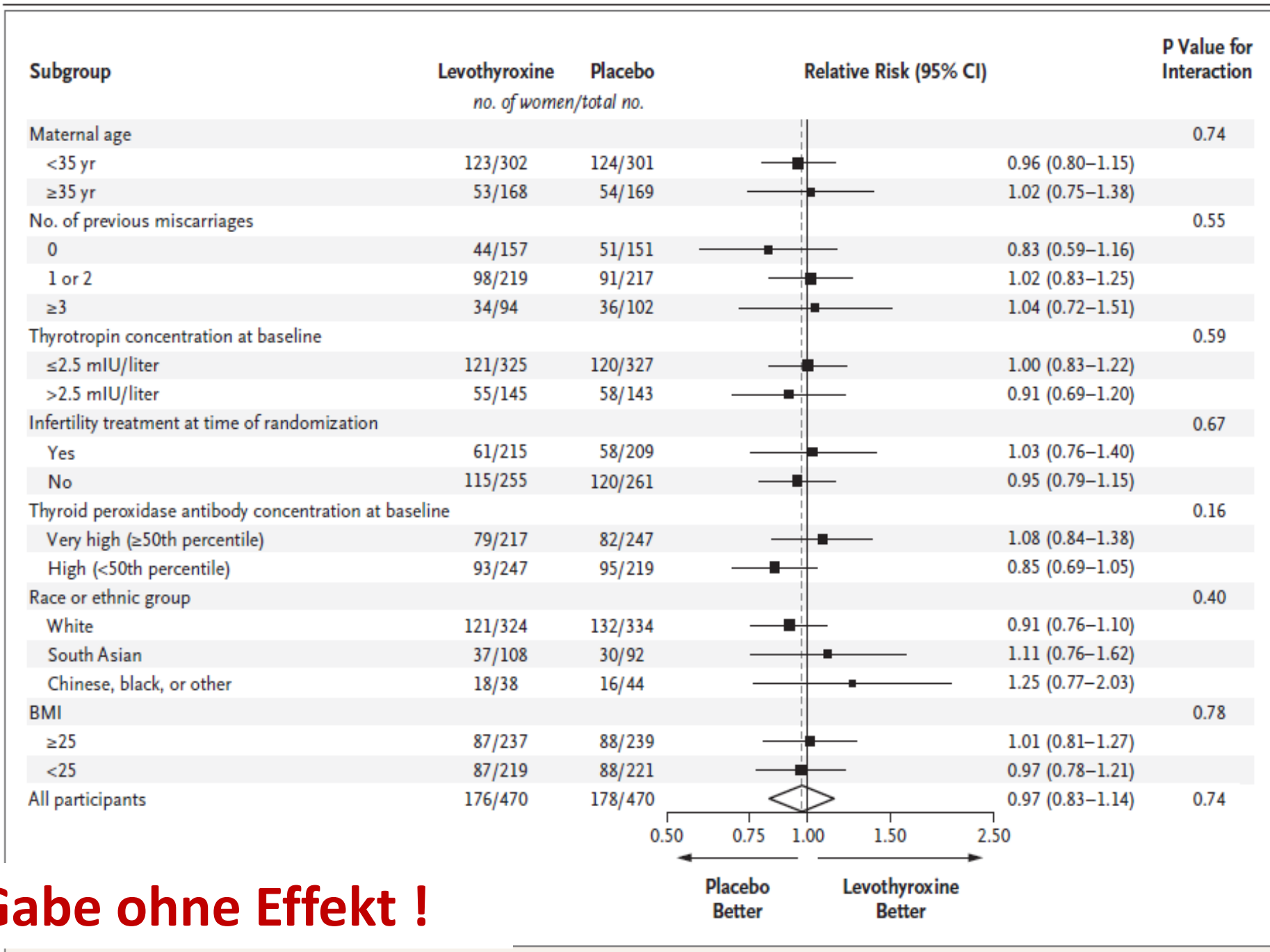
Median level (IQR) — mIU/liter	TSH 2.10 (1.51–2.74)	2.01 (1.45–2.70)
--------------------------------	-----------------------------	------------------

Level on log scale — mIU/liter	0.674±0.422	0.652±0.418
--------------------------------	-------------	-------------

Mean serum free thyroxine level — pmol/liter	14.6±1.9	14.5±2.0
--	----------	----------

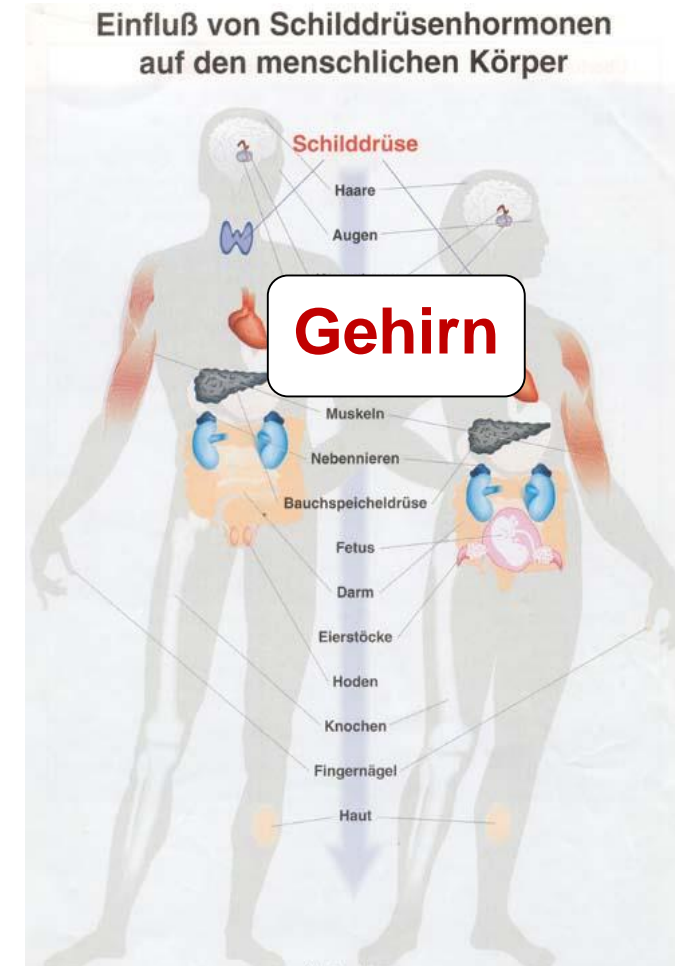
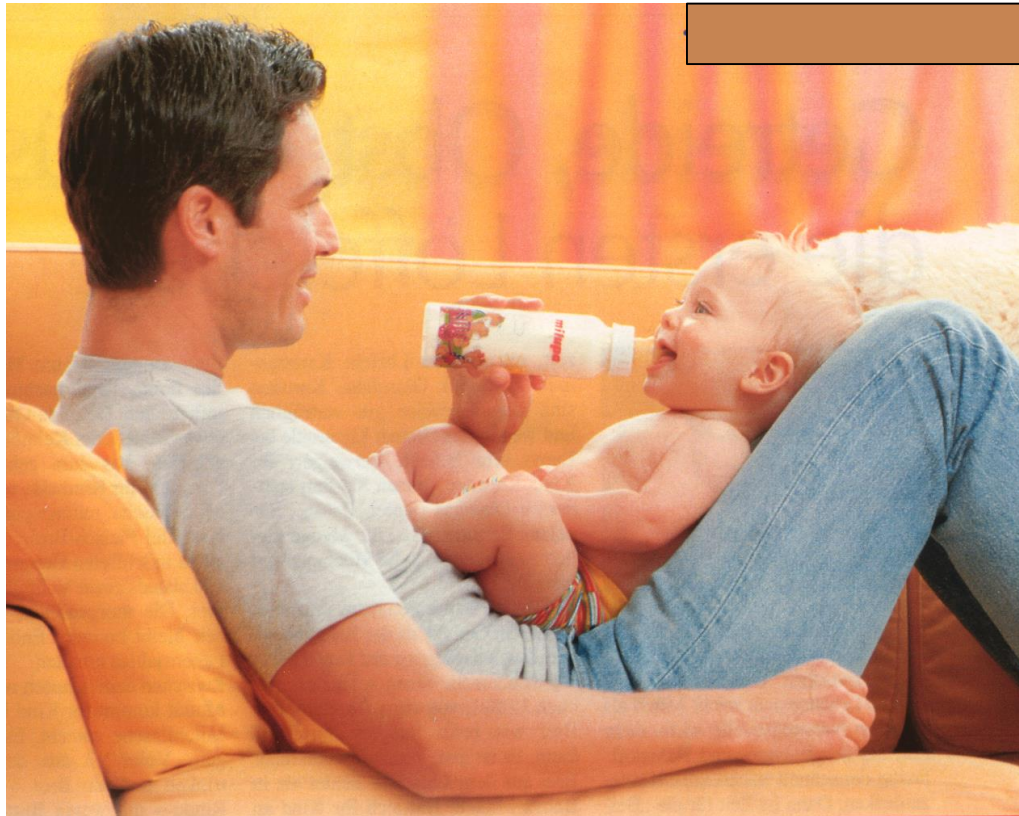
Median serum thyroid peroxidase antibody level (IQR) — IU/ml‡	TPO-Ak 170 (83–428)	202 (94–417)
---	----------------------------	--------------

Outcome	Levothyroxine Group	Placebo Group	Relative Risk or Mean Difference (95% CI)†
Primary outcome			
Live birth at ≥34 wk — no./total no. (%)	176/470 (37.4)	178/470 (37.9)	0.97 (0.83 to 1.14)
Secondary outcomes			
Pregnancy at ≤12 mo after enrollment — no./total no. (%)	266/470 (56.6)	274/470 (58.3)	0.97 (0.88 to 1.07)



T4 Gabe ohne Effekt !

Zusätzliche Jodgabe in der Schwangerschaft und Stillzeit ist wichtig

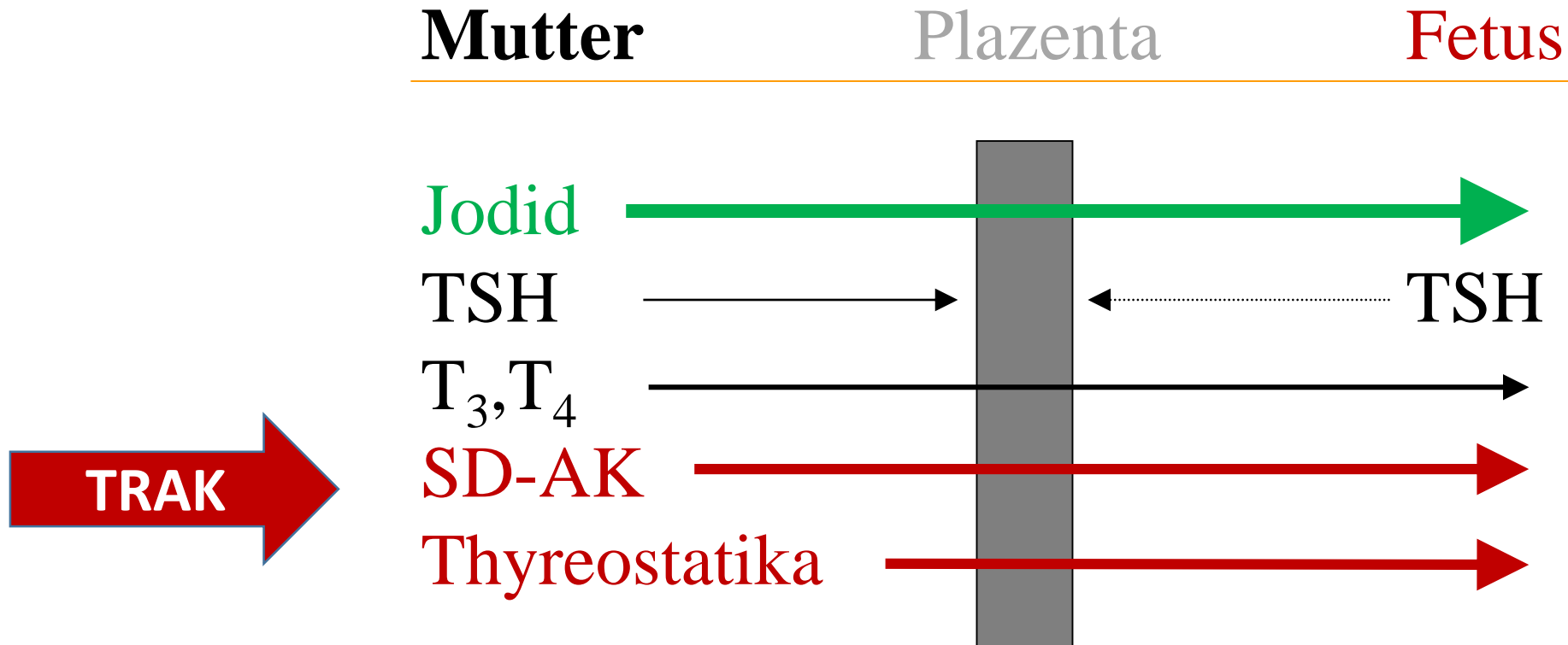


Neuropsychologische Entwicklung der Kinder von Müttern mit Hypothyreose während der Gravidität

IQ Scores von 7 – 9 -jährigen Kindern...

	... gesunder Mütter	... hypothyreoter Mütter (TSH > 4,5 mU/l)	<i>p-Wert</i>
IQ Punkte (Wechsler) Ø	107	100 (unbehandelt)	0.004
IQ Punkte (Wechsler) Ø	107	111 (insuff. T₄ Substitution)	0.259
IQ Punkte (Wechsler) < 85	5 %	19 % (unbehandelt)	0.08
n =	124	48 (unbehandelt) 14 (insuff. T₄ Substitution)	

Diaplazentarer Austausch

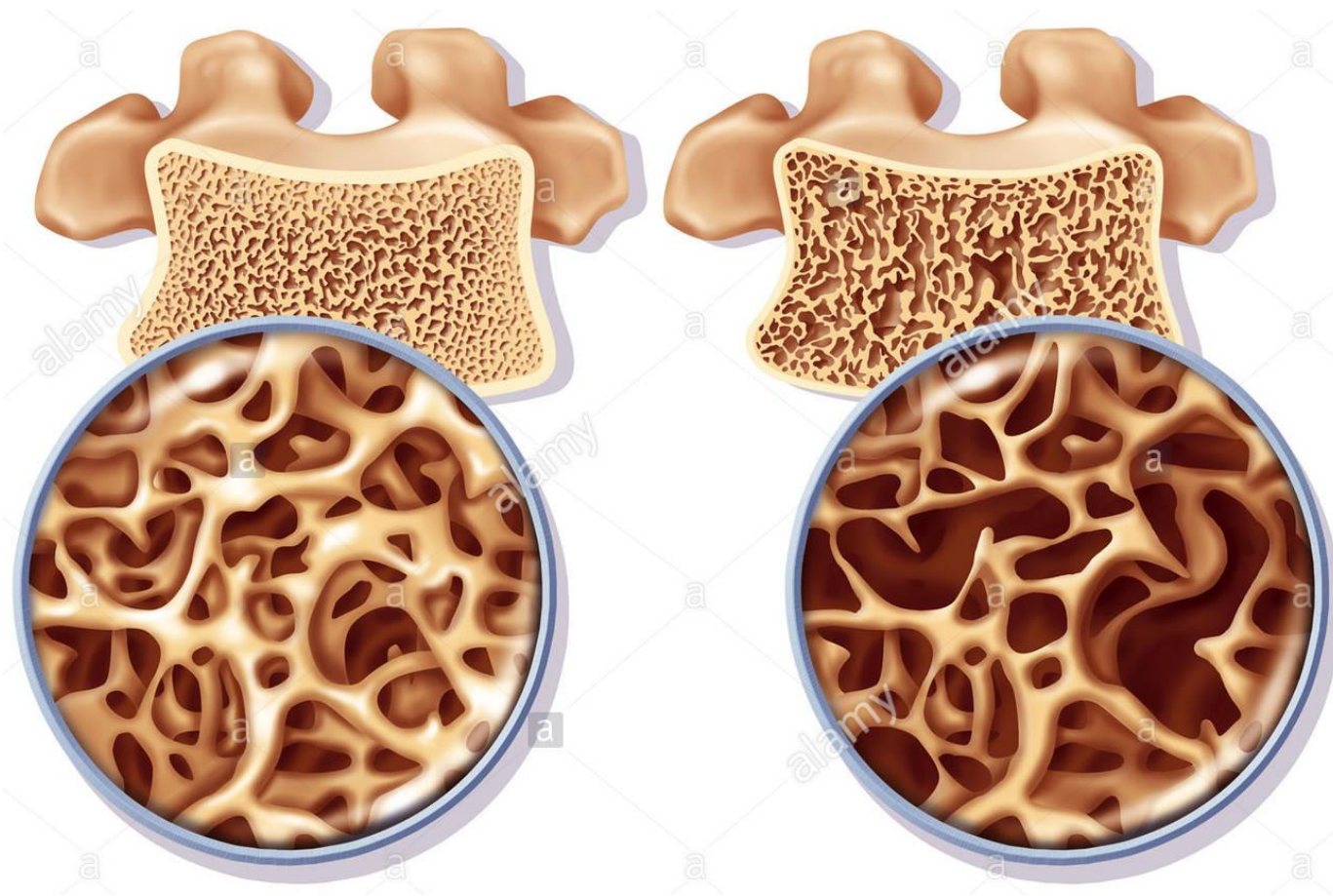


1. Der Fetus ist während der gesamten Schwangerschaft auf die Versorgung mit Jodid durch die Mutter angewiesen.
2. Die Reifung des thyreoidalen Regelkreises dauert bis in die ersten Lebensmonate, **Beginn der Hormonsynthese ab ~10. SSW**

Neonatale Hyperthyreose durch unbehandelte Mutter mit Morbus Basedow (TRAK 56 U/l; Norm <2)



Osteoporose



Ziel: Verhinderung von Frakturen

Wirbelkörper-Frakturen 1. – 3. Grades

Normaler Wirbelkörper
(Grad 0)



Milde Deformität
(Grad 1, 20–25%)



Moderate Deformität
(Grad 2, 25–40%)



Schwere Deformität
(Grad 3, >40%)



Keil- („Wedge“-)
Deformation

Biconcave
Deformation

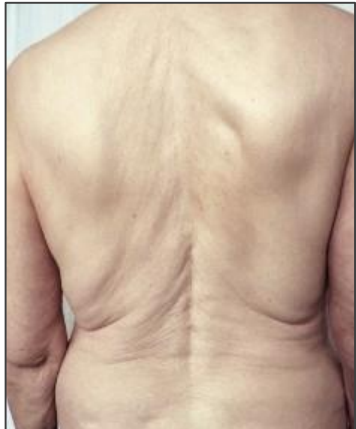
Kompressions-
(„Crush-)
Deformation

Basisdiagnostik

2. DXA-Messung



1. Untersuchung



3. Röntgen



4. Labor



Indikation für eine Basisdiagnostik

wenn das geschätzte 10-Jahres-Risiko für Wirbelkörperfrakturen

und proximale Femurfrakturen > 20%

Basisdiagnostik

bei **postmenopausalen** Frauen ab **50 Jahren**, bei Männern ab 60 Jahren

Bei Kennzeichnung mit * **bereits ab Postmenopause** bzw. Männern ab 50 Jahren (B/0)

Fraktur-Art

- Niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur **2. Grades** oder **multiple Wirbelkörperfrakturen 1. Grades, ...***
- **Klinisch manifeste** niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur **1. Grades** mit Deckplattenimpression, ...*
- Niedrigtraumatische **nichtvertebrale** Frakturen (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel und Knöchelfrakturen)*

Endokrinologische Erkrankungen

- Cushing-Syndrom und subklinischer **Hyperkortisolismus***
- Primärer **Hyperparathyreoidismus***
- Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz *
- Männlicher Hypogonadismus (**Testosteronmangel**)
- Subklinische und manifeste **Hyperthyreose**
- **Diabetes mellitus Typ 1***
- Diabetes mellitus Typ 2
- Hyperthyreosis factitia, sofern persistierend

Basisdiagnostik

bei **postmenopausalen** Frauen ab **50 Jahren**, bei Männern ab 60 Jahren

Bei Kennzeichnung mit *** bereits ab Postmenopause** bzw. Männern ab 50 Jahren (B/0)

Rheumatologische Erkrankungen

- Rheumatoide Arthritis*
- Spondylitis ankylosans*
- Systemischer Lupus Erythematoses

Gastroenterologische Erkrankungen

- Zöliakie
- B-II-Magenresektion oder Gastrektomie*

Neurologische/Psychiatrische Erkrankungen

- Epilepsie und Antiepileptika
- Depression, Schizophrenie
- Alzheimer Erkrankung
- Morbus Parkinson
- Apoplektischer Insult

Andere Erkrankungen

- Herzinsuffizienz
- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz*
- Alkohol und alkoholische Lebererkrankung
- Anorexia nervosa
- Rauchen und COPD

Basisdiagnostik

bei **postmenopausalen** Frauen ab **50 Jahren**, bei Männern ab 60 Jahren

Bei Kennzeichnung mit * **bereits ab Postmenopause** bzw. Männern ab 50 Jahren (B/0)

Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie

- **Hormonablative** Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache*
- **Aromatasehemmer***
- **Glukokortikoiden** $\geq 2,5$ mg/d Prednisolonäquivalent über mehr als **3 Monate** (auch geplant)*
- Hochdosierte Glukokortikoide **inhalativ**
- Therapie mit Thiazolidindionen (**Glitazonen**)
- Medikamente, die Stürze begünstigen
- **Antidepressiva**
- **Antiepileptika**
- **Opioide**
- **Protonenpumpenhemmer** bei chronischer Einnahme

Allgemeine Risikofaktoren

- Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter
- Multiple intrinsische Stürze oder hohes Sturzrisiko
- Immobilität

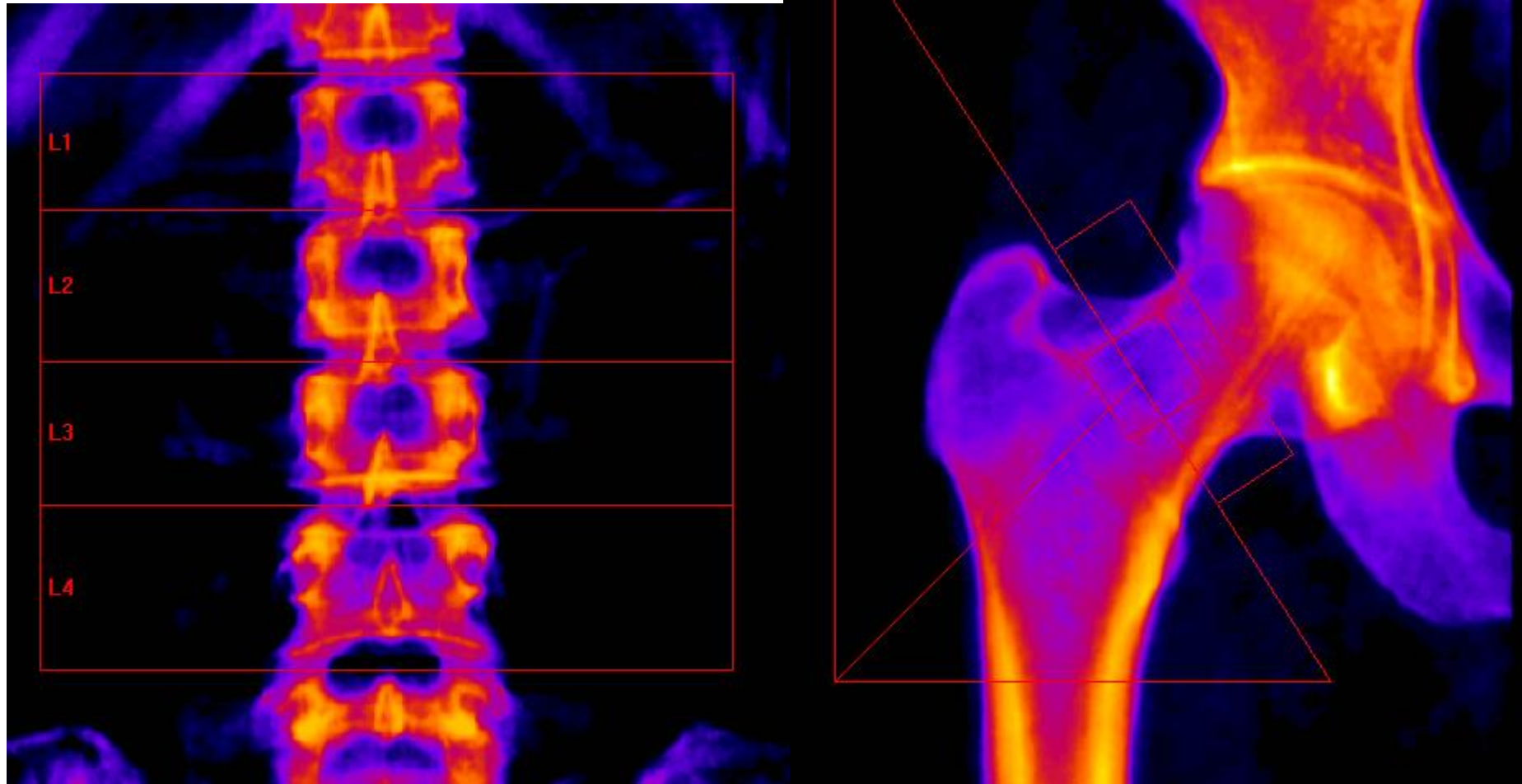
Indikation zur Basisdiagnostik (incl. DXA) bei >70 Ja. Frauen und Männer >80 Ja.

Basisdiagnostik **generell** empfohlen, soweit eine Entscheidung über geplante
therapeutische Maßnahmen ansteht

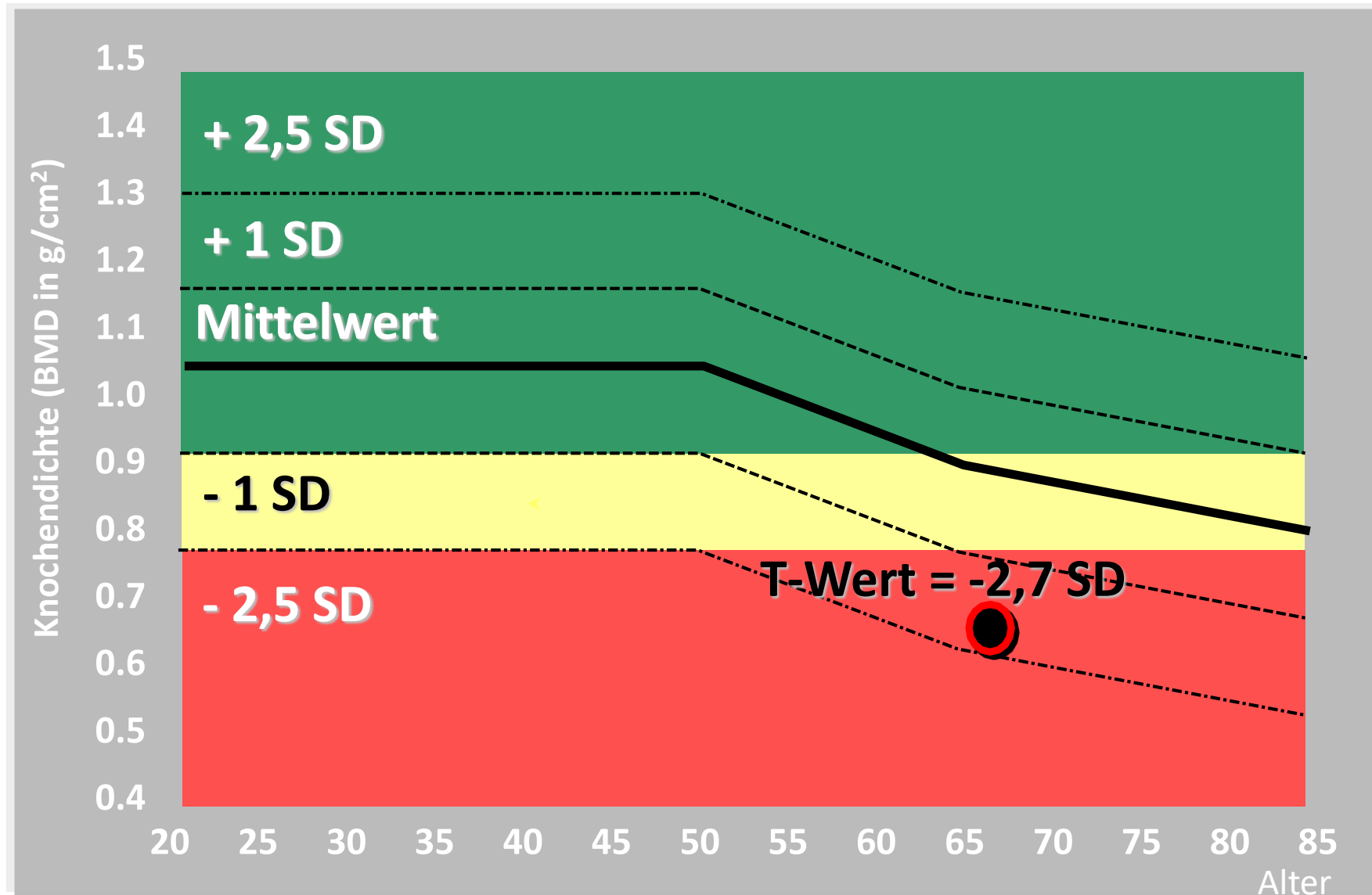
Knochendichtemessung (DXA)



DXA: Farb-LUT zur Dichtevervisualisierung



Knochendichtemessung nach der DXA-Methode



INDIKATION FÜR EINE **SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE** THERAPIE

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt).				
Frau	Mann ²	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Therapie der Osteoporose

Bisphosphonate

RANKL-Antikörper

Parathormon-Fragment (PTH 1-34)

selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

Belegte Wirksamkeit bei Frauen (für Männer generell geringere Evidenzlevel)	Weniger Wirbelkörper-Frakturen	Weniger periphere	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Residronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid	A	B	-
Östrogene*	A	A	A

Aktuelles zur Hormonersatztherapie, Schilddrüsenerkrankungen und Osteoporose



Prof. Dr. Burkhard L. Herrmann

Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin

*Innovationspark Springorum
Facharztpraxis und Labor
Springorumallee 2 - 44795 Bochum*

www.endo-bochum.de