

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

WINDLER E
*Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Prävention - Chance
oder Risiko?*

Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Deutschland)
32-40

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



E. Windler

HORMONERSATZTHERAPIE UND KARDIOVASKULÄRE PRÄVENTION – CHANCE ODER RISIKO?

Hormone replacement therapy and cardiovascular prevention – opportunity or risk?

Summary

Estrogen replacement therapy in menopause is associated with a strikingly reduced cardiovascular risk. Studies testing the potential of estrogens in secondary prevention have led to some confusion. However, old and new results of long-term observations support this view without exception. The mechanisms of action are unknown, yet the effects of estrogens on lipids including lipoprotein(a) may explain a reduction of cardiovascular risk by 30 to 50 %. The value of the multiple cardiovascular effects of estrogens is difficult to estimate and indirect effects of a superior health maintenance of users may add to the benefits. Thus, only randomized controlled trials can conclusively decide on the global benefits. Secondary prevention studies like HERS are not suitable because of their specific aims, although the long-term results of this study seem to support the risk reduction. The clinical impact of the frequently

discussed transient increase of risk after initiation of estrogen replacement is not clarified, especially since further randomized secondary prevention studies did not report such phenomenon and since this risk appears evitable by applying a cardiac therapy according to modern standards including a statin, even in HERS. Thus, primary prevention with estrogens have only acquired additional support by the results of recent studies. The consequence of today's knowledge remains the continuous replacement of estrogens from menopause on, considering possible contraindications, not only for the potential of cardiovascular protection, but also for the multiple benefits including amelioration of climacteric complaints and prevention of bone loss.

Key words: *estrogen, estrogen replacement therapy, hormone replacement therapy, cardiovascular disease, prevention, menopause, postmenopause, HERS*

ZUSAMMENFASSUNG

Estrogensatz in der Postmenopause geht mit deutlich niedrigerem kardiovaskulärem Risiko einher. Studien zum möglichen Einsatz von Estrogenen in der Sekundärprävention haben zwar zu Verunsicherungen geführt, alte und neue Ergebnisse aus Langzeitbeobachtungen zeigen aber ausnahmslos diesen Zusammenhang. Der Mechanismus ist noch ungeklärt, aber allein die Wirkungen von Estrogenen auf die Lipide einschließlich Lipoprotein(a) können eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 30 bis 50 % begründen. Die vielfältigen Effekte auf die Gefäße sind in ihrem klinischen Nutzen schwer einzu-

schätzen, und auch indirekte Wirkungen einer besseren Gesundheitsversorgung könnten einen Teil des Gewinns ausmachen. Deswegen können letztendlich nur randomisierte Doppelblindstudien über den globalen Nutzen einer Hormonersatztherapie entscheiden. Sekundärpräventionsstudien wie HERS sind aufgrund ihrer speziellen Fragestellung dazu ungeeignet, obgleich die Langzeitergebnisse auch dieser Studie die Reduktion des kardiovaskulären Risikos zu bestätigen scheinen. Der vieldiskutierte vorübergehende Risikoanstieg kurz nach Neueinstellung auf Estrogene ist in seiner klinischen Bedeutung nicht geklärt, zumal weitere randomisierte Sekundärpräventionsstudien dies nicht berichten und eine kardiale Therapie ge-

mäß heutigen Standards einschließlich eines Statins auch in HERS dieses Risiko hat vermeiden lassen. Insofern hat die Primärprävention mit Estrogenen auch durch die aktuellen Studienergebnisse lediglich weitere Unterstützung erfahren. Die Folgerung aus dem heutigen Wissen bleibt unter Beachtung von Kontraindikationen der kontinuierliche Estrogensatz von der Menopause an, nicht nur um der Möglichkeit einer kardiovaskulären Protektion, sondern auch, um den vielfältigen Wirkungen einschließlich der Behandlung klimakterischer Beschwerden und der Verhinderung des Kalksalzverlustes adäquat Rechnung zu tragen.

EINLEITUNG

Prävention soll Risiken im Vorweg nehmen und so Krankheit verhüten. Estrogensatz kann geeignet sein, den Anstieg des kardiovaskulären Risikos in der Postmenopause zu mindern. Neue Untersuchungen mit Estrogenen zur Frage der Möglichkeit der Sekundärprävention haben für erhebliche Verunsicherung gesorgt und mögen für manch einen sogar das Konzept der Hormonersatztherapie zur kardiovaskulären Protektion gänzlich in Frage stellen. Bei genauerer Analyse haben die bisher gültigen Daten aber Bestand, und die neu hinzugekommenen unterstützen das Konzept einer frühzeitigen Substitution zum Zeitpunkt der Menopause im Sinne einer Primärprävention.

DAS KARDIOVASKULÄRE RISIKO DER FRAU

Noch immer ist die Rate der Herzinfarkte in der Prämenopause sehr gering (Abbildung 1) [1, 2]. Sie ist zwar gestiegen, aber nach Daten der

CORA-Studie betreffen 89 % der Infarkte Frauen nach der Menopause [3]. Ein nennenswerter Anstieg des Risikos beginnt mit dem 50. Lebensjahr und wird am steilsten nach dem 60. Lebensjahr. Daher ist die Menopause ein geeigneter Zeitpunkt, Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

Spätestens dann werden nämlich kardiovaskuläre Ursachen auch zur führenden Todesursache der Frau. Mit zunehmendem Alter spielen die typischen gynäkologischen Todesursachen wie Brustkrebs und Endometriumkarzinom zahlenmäßig nur noch eine sehr untergeordnete Rolle. Der Herzinfarkt überschattet alle anderen Erkrankungen, erst im höheren Alter tritt der Schlaganfall hinzu. Über die gesamte Lebensspanne erleiden Frauen nunmehr genauso häufig Herzinfarkte und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Männer [1, 4].

Oft wird das Rauchen als der wesentliche Risikofaktor angeschuldigt. In der Tat raucht jede zweite Frau, die einen Herzinfarkt erleidet. Doch wie neue Daten zeigen, ist das Rauchen kein eigenständiger Risikofaktor, sondern wirkt mit Hypertonie, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen zusammen [5]. Diese Faktoren des Metabolischen Syndroms haben sich zur führenden Risikokonstellation der Frau entwickelt. Die Trias Diabetes, Hypertonie und Dyslipidämie ist für das Massenphänomen der koronaren Herzkrankheit bei Frauen verantwortlich, wobei die Dyslipidämie unter den drei Merkmalen die höchste Prävalenz hat. Über 90 % der Patientinnen mit Diabetes oder Hypertonie haben ein erhöhtes LDL-Cholesterin oder ein erniedrigtes HDL-Cholesterin. Die Dyslipidämie ist daher ein bedeutender therapeutischer Ansatzpunkt.

Dazu kommen Besonderheiten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen. Die Mortalität bei Eintritt eines Infarkts ist höher als bei Männern, obgleich sich Diagnostik und Akutbehandlung in den letzten Jah-

ren an den Standard der Männer angeglichen haben. Für die schlechtere Prognose bei Infarkteintritt sind wahrscheinlich das höhere Alter und die größere Zahl an Risikofaktoren bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit verantwortlich [1]. Um den natürlicherweise stärkeren Schutz der Frau vor Arteriosklerose zu überwinden, sind möglicherweise mehr Risikofaktoren notwendig als bei Männern. Das höhere Risiko unterstreicht die Notwendigkeit der Primärprävention gerade bei der Frau.

BASIS EINER HORMONERSATZ-THERAPIE ZUR KARDIOVASKULÄREN PROTEKTION

Estrogene haben eine Fülle von Effekten auf das Gefäßsystem [6, 7] (Tabelle 1). Es ist schwer zu entscheiden, welche davon sich positiv und welche sich auch negativ auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auswirken. Wie schwierig die Beurteilung der klinischen Relevanz biochemisch bedeutsamer Reaktionen ist, haben Beispiele wie die Oxidationsprozesse gezeigt. Zahlreiche Untersuchungen haben eine wesentliche Rolle der

Oxidation in der Atherogenese vermuten lassen. Der Versuch der Korrektur, zum Beispiel durch die Gabe antioxidativer Vitamine, blieb in Interventionsstudien aber ohne Erfolg [8–10]. Viele andere Effekte können in ihrer Wirkung auf die Atherogenese weder in positiver noch in negativer Richtung mit Sicherheit abgeschätzt werden [6, 7]. Daher können nur die Ergebnisse randomisierter Studien letztlich den entscheidenden Maßstab liefern.

Exzeptionell solide ist die Studienlage zur Bedeutung von Lipidveränderungen durch detaillierte Kenntnisse der Physiologie, aber insbesondere aufgrund von Interventionsstudien mit unterschiedlich wirkenden Lipidtherapeutika. Aus groß angelegten Interventionsstudien ist die klinisch wichtige Erkenntnis erwachsen, daß die Einstellung des Blutzuckers bzw. des Blutdrucks einen nur marginalen Einfluß auf das sehr hohe Herzinfarktrisiko des Diabetikers bzw. Hypertonikers hat [11, 12]. Die Lipidtherapie hingegen ist gerade bei diesen Hochrisikopatienten besonders wirksam. Das wiederum gilt auch für Raucher. Daher hat sich die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen zum global erfolgreichen Präventionsansatz mit besonderer Wirksamkeit bei Frauen mit erhöhtem Risiko durch Rauchen, Hypertonie oder Diabetes entwickelt [9, 13, 14].

Eine Cholesterinsenkung ist unbestritten mit einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden. Das scheint weitgehend

Abbildung 1: Altersabhängigkeit tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkte bei Frauen in der Bundesrepublik Deutschland (nach [1, 2]).

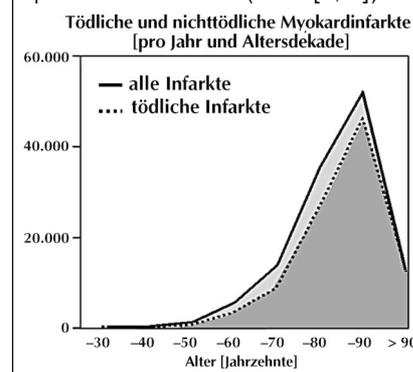


Tabelle 1: Spektrum der Wirkungen von Estrogenen auf das kardiovaskuläre System. Übersichten siehe [5, 6]

- Lipoproteinmetabolismus
- Oxidation
- Proliferation
- Hämostase
- Endotheliale Funktion
- Endothelunabhängiger Gefäßtonus

unabhängig vom Mittel der Cholesterinsenkung zu sein [15]. Statine, gallensäurenbindende Ionenaustauscher oder ilealer Bypass, eine operative Methode zur Resorptionsverminderung, haben das gleiche Verhältnis von Cholesterinsenkung zu Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt. Übertragen auf Estrogene könnte man von einer 10%igen Cholesterinsenkung eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 10–20 % erwarten. Eine Metaanalyse von 28 randomisierten Studien hat innerhalb von 3 Jahren sogar eine Reduktion von etwa 25 % pro 10%iger Cholesterinsenkung ergeben [16]. Dieser Zusammenhang ist aber nicht linear, so daß jede weitere Cholesterinsenkung einen geringeren Effekt hat. Folglich sind die ersten 10–20 % der Cholesterinsenkung am wirkungsvollsten [17, 18]. Eine Breitenprävention mit Estrogenen wäre sehr effektiv, weil sie den erheblichen Effekt einer 10- bis 20%igen Cholesterinsenkung ausnutzt und damit eine Risikoreduktion von 20–40 % bewirken könnte.

Dazu wird sich der Effekt der Erhöhung des HDL-Cholesterins addieren. Verglichen mit dem Gesamt- oder LDL-Cholesterin bewirkt schon eine geringe Modifikation des HDL-Cholesterins eine beachtliche Veränderung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Pro mg Erhöhung ist durchschnittlich eine 2- bis 3%ige Risikoreduktion errechnet worden [18, 19]. Die Daten der VA-HIT-Studie demonstrieren einen unabhängigen Effekt einer Triglyzeridsenkung mit konsekutiver HDL-Erhöhung durch ein Fibrat [20]. Eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um 7,5 % hatte eine 22%ige Senkung des kardiovaskulären Risikos zur Folge. Eine Erhöhung des HDL-Cholesterins durch Estrogene um 10 % und mehr würde eine mehr als 20%ige Risikoreduktion herbeiführen. Wegen des exponentiellen Anstiegs des Risikos wird der Effekt bei niedrigem HDL-Cholesterin stärker ausgeprägt sein.

Estrogene lassen parallel zum HDL-Cholesterin die Triglyzeride ansteigen. Nach heutigem Wissen wird damit allerdings das Risiko nicht ungünstig beeinflusst. Es gibt keinen Hinweis darauf, daß das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse von einer medikamentösen Veränderung der Triglyzeridkonzentration beeinflusst wird. Davon zu unterscheiden ist die Beobachtung, daß therapeutisch unbeflüßte erhöhte Triglyzeridwerte im allgemeinen mit erheblichem kardiovaskulärem Risiko einhergehen. Triglyzeride sind Indikatoren für einen ungünstigen Lebensstil oder andere Risikofaktoren wie Diabetes, die kausal das Risiko bestimmen. Das aber läßt sich nicht durch eine Senkung der Triglyzeride ausgleichen.

Dies wiederum widerspricht nicht der Möglichkeit, die Triglyzeride, zum Beispiel mit einem Fibrat, zu senken, um dadurch konsekutiv das HDL-Cholesterin anzuheben. Die höheren HDL-Werte, nicht aber die Triglyzeride vermitteln den therapeutischen Effekt. Deshalb können Therapeutika, die die Triglyzeride und gleichzeitig das HDL-Cholesterin erhöhen, sehr wohl eine günstige Wirkung haben. Vergleichbar mit den Estrogenen ist der Effekt gallensäurenbindender Ionenaustauscher. Sie senken das LDL-Cholesterin und lassen das HDL-Cholesterin ansteigen, gleichzeitig aber auch die Triglyzeride. Wie der Lipid Research Clinics Intervention Trial [21] gezeigt hat, wirken sich diese Lipidveränderungen positiv auf das kardiovaskuläre Risiko aus.

Nach den Erfahrungen mit Lipidtherapeutika läßt sich mit der Senkung des LDL-Cholesterins um 10–15 % und der Anhebung des HDL-Cholesterins um 10 bis 20 % durch Estrogene eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 30 bis 50 % begründen. Der Langzeiteffekt ist immer stärker, als die Durchschnittsergebnisse der Studien mit Lipidsenkern ausweisen, da die ersten Jahre

einer Lipidtherapie verhältnismäßig ineffektiv sind und der Nutzen mit der Zeit stetig zunimmt. Zusätzlich zu den Effekten auf das HDL- und LDL-Cholesterin ist Estrogensubstitution bisher das erste bekannte Mittel, das auch das Lipoprotein(a) nennenswert senkt [22, 23]. Dem Lipoprotein(a) kommt ein wesentlicher diagnostischer Stellenwert zu und seiner Senkung auch ein erheblicher therapeutischer Effekt, der in einer ersten randomisierten Interventionsstudie nachgewiesen werden konnte [24].

KARDIOVASKULÄRE PROTEKTION IN DER POSTMENOPAUSE

Die Überlegungen zur Lipidtherapie sind auch auf Frauen im fortgeschrittenen Alter übertragbar. Bisher wurden weit weniger Frauen als Männer in Interventionsstudien zur koronaren Herzkrankheit untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse lassen jedoch nicht auf ein unterschiedliches, schon gar nicht auf ein geringeres Ansprechen auf die Lipidtherapie bei Frauen schließen [16]. Für die Primärprävention hat die AFCAPS/TexCAPS-Studie eindeutige Ergebnisse gebracht [13]. Diese Untersuchung hat erstmals die gerade für Frauen sehr relevante Lipidkonstellation des Metabolischen Syndroms mit durchschnittlichen LDL-Cholesterinspiegeln und niedrigen HDL-Werten geprüft. Frauen haben in dieser Studie sogar deutlich mehr von einer Statintherapie profitiert als Männer. Auch die Sekundärpräventionsstudien wie die 4S-Studie oder CARE sprechen übereinstimmend dafür, daß der Erfolg der Lipidtherapie unabhängig vom Geschlecht, d. h. bei Frauen genauso wirkungsvoll ist [14, 25]. In der CARE-Studie haben Frauen ebenfalls deutlich stärker profitiert.

Die kürzlich erstmals vorgetragenen Ergebnisse der Heart Protection Study beantworten mehrere relevante

Aspekte [9]. Von den 20.536 Probanden waren 5082 Frauen. Ein-schlußkriterium war ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, gekennzeichnet durch kardiale, zerebrale oder periphere Arteriosklerose oder Diabetes oder Hypertonie. Es gab also weder eine Unterscheidung in die konventionellen Gruppen der Primär- und Sekundärprävention, noch war ein bestimmtes Lipidprofil ein Kriterium. Eine vergleichbare Situation besteht bei der Initiierung einer Hormonersatztherapie, der ebenfalls keine exakte Evaluation des kardiovaskulären Risikos oder des Lipidprofils vorausgeht.

Die Behandlung mit einer einheitlichen Dosis eines Statins führte bei Männern wie Frauen zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um etwa 24 %. Die kardiovaskuläre Vorgeschichte, Hypertonie oder Diabetes als Ein-schlußkriterien hatten keinen Einfluß auf das Ergebnis. Bei jedem Ausgangswert des LDL- und HDL-Cholesterins brachte die Behandlung eine Risikoreduktion. Sicherlich ergab sich der absolut höchste Gewinn bei den ungünstigsten Lipidkonstellationen. Aber auch noch bei sehr niedrigen Ausgangswerten des LDL-Cholesterins von unter 100 mg/dl (2,5 mmol/l) ließ sich das kardiovaskuläre Risiko weiter senken.

Eines der wesentlichsten Ergebnisse ist die Unabhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter. Da auch noch 80jährige an der Studie teilnehmen durften, erreichten die ältesten bei Studienende nahezu 90 Jahre, ohne daß die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und die damit verbundene Senkung der Mortalität bei ihnen geringer gewesen wäre als bei jüngeren Probanden. Das entspricht den Erfahrungen der bisherigen Interventionsstudien, die eine Auswertung der Altersabhängigkeit zulassen. Sie haben für über 65jährige Probanden eine gleichbleibende Wirksamkeit der Lipidtherapie bei koronarer Herzkrankheit gezeigt [16, 26].

Wegen des altersbedingten Anstiegs kardialer Ereignisse nimmt die absolute Effektivität mit höherem Alter sogar zu. Zum Beispiel ist in der 4S-Studie die Zahl verhinderter Infarkte in der Altersgruppe über 65 Jahre mehr als doppelt so hoch wie in der Altersgruppe unter 65 Jahre [27]. Die aktuelle Studienlage dokumentiert also den Wert der Lipidtherapie als ubiquitär wirksame, breit einsetzbare Möglichkeit zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen unabhängig von Geschlecht und Alter.

RISIKOREDUKTION ODER -ERHÖHUNG DURCH ESTROGENE?

Eine Vielzahl großer und langjähriger prospektiver Studien weist auf eine substantielle Reduktion kardialer Ereignisse hormonsubstituierter Frauen gegenüber unbehandelten Kontrollen hin. In der Nurses' Health Study hatten estrogensubstituierte Frauen nach 10 Jahren und auch während 20 Jahren eine um mehr als 40 % gesenkte Herzinfarktrate verbunden mit einer deutlich gesenkten KHK- und Gesamtmortalität [28, 29]. Diese Größenordnung entspricht den Resultaten von mehr als 20 anderen Untersuchungen. 15 prospektive Studien haben im Mittel eine Risikoreduktion um 44 % ergeben [30, 31]. Bezogen allein auf eine aktuell noch bestehende Estrogensubstitution mag die Risikoreduktion sogar 50 % erreichen [32].

Da es sich nicht um randomisierte Studien, sondern um Beobachtungsstudien handelt, ist eine Selektion besonders gesundheitsbewußter Frauen, die unter anderem eine Hormonersatztherapie anwenden, nicht ausgeschlossen. In einer Reihe von Untersuchungen ist dieser Möglichkeit nachgegangen worden [30, 33–35]. Unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren und

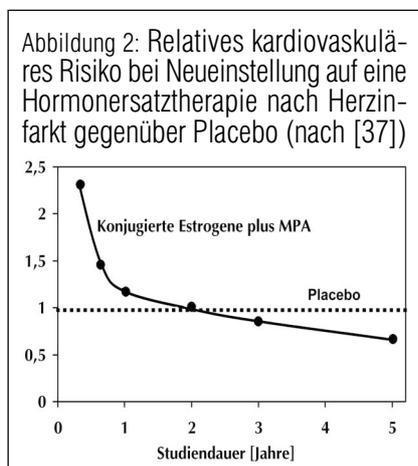
begleitender Therapie bleibt die Risikoreduktion durch Hormonersatztherapie dennoch in der Regel erhalten und wird nicht allein durch die Auswahl gesünderer und gesundheitsbewußterer Frauen erklärt [36]. Mit letzter Sicherheit können nur randomisierte Studien diese Frage entscheiden. Das gilt insbesondere angesichts der sehr vielfältigen und komplexen Wirkungen von Estrogenen.

Wegen ihres Designs, das dem einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie entspricht, hat die HERS-Studie [37] erhebliches Aufsehen erregt. Wenig beachtet wurde dabei allerdings, daß die Fragestellung nicht die Prävention in der Postmenopause betraf, sondern die Behandlung von Infarktpatientinnen. Anfang der 90er Jahre stellte sich angesichts der damals noch begrenzten Möglichkeiten die Frage, ob Estrogene auch einen Platz in der Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben könnten. Was zu dem Zeitpunkt eine sinnvolle Frage war, erscheint heute abwegig. Aber die Alternativen der medikamentösen Behandlung nach einem Herzinfarkt waren beschränkt. Die Betablockergabe nach Infarkt war noch nicht etabliert, die 4S-Studie als erste randomisierte Sekundärpräventionsstudie mit Statinen wurde erst 1994 publiziert, und ACE-Hemmer waren für diese Indikation noch nicht erprobt. Die Möglichkeiten der Sekundärprävention des Schlaganfalls sind nach wie vor sehr begrenzt.

Unter diesem Aspekt sind Anfang der 90er Jahre 3 randomisierte Studien mit ähnlicher Problemstellung sowohl hinsichtlich der Behandlung nach Herzinfarkt als auch nach Schlaganfall entworfen worden, die zwischenzeitlich publiziert wurden. Die HERS-Studie war die erste und ist sicherlich durch die Größe mit 2763 Probanden auch die bedeutendste. Sie kann und sollte nicht die Frage beantworten, ob eine Hormon-

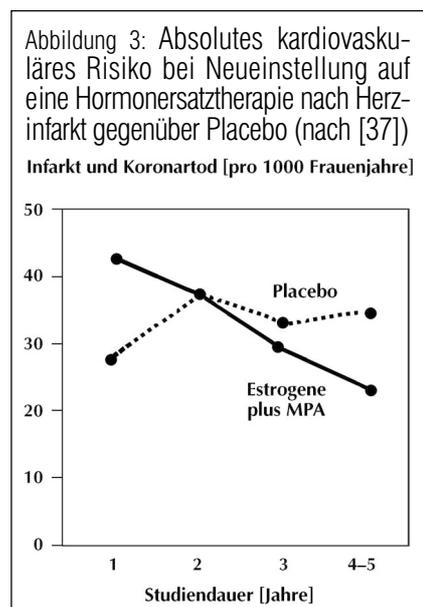
substitution in der Postmenopause das kardiovaskuläre Risiko senkt. Sie bezieht sich vielmehr ausdrücklich auf Frauen, bei denen eine solche Behandlung nicht durchgeführt wurde und die nun einen Herzinfarkt erlitten haben. Aufgrund des mittleren Alters von 66 Jahren hatten die Probandinnen im Durchschnitt bis zu 16 Jahre, oft noch länger, keine Estrogene erhalten.

Die Estrogengabe nach einem Herzinfarkt führte zu einer kurzzeitigen Erhöhung des Risikos für thromboembolische Ereignisse einschließlich Herzinfarkt. Auffällig ist, daß dieses Phänomen nur sehr kurzlebig war. In den ersten 4 Monaten der Studie stieg das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf 2, war aber nach weiteren 4 Monaten wieder nahezu ausgeglichen (Abbildung 2). Diese Reaktion könnte durch die plötzliche Estrogengabe nach langjähriger Deprivation im Zusammenspiel mit den Besonderheiten eines Infarkts wie eine lokal stimulierte Gerinnung bedingt sein. Eine ausführliche Diskussion über mögliche Mechanismen ist kürzlich erschienen [38]. Im zweiten Jahr hatte das Risiko wieder den Ausgangswert erreicht und sank seitdem kontinuierlich ab. Nach 5 Jahren wurde eine Risikoreduktion um 33 % erreicht. Das entspricht etwa dem, was nach den Beobachtungsstudien wie der Nurses'



Health Study für die Primärprävention erwartet werden kann. Ob dieser Trend anhält und im Verlauf statistisch abgesichert werden kann, wird durch Fortführung der HERS-Studie derzeit geprüft.

Die anfängliche Risikoerhöhung ist in ihrer klinischen Wertigkeit nicht so leicht zu beurteilen (Abbildung 3). Es traten in der Verumgruppe im ersten Jahr 9 und bis zum 5. Jahr weitere 13 zusätzliche Thromboembolien gegenüber der Kontrollgruppe auf; das Risiko war um 0,4 Fälle pro Jahr und 100 Patienten erhöht [39]. Der Unterschied hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse im ersten Jahr beruhte auf 19 kardiovaskulären Ereignissen entsprechend 1,4 % der Probanden. Die Signifikanz erklärt sich zumindest zum Teil durch eine besonders niedrige Ereignisrate in der Kontrollgruppe während des ersten Jahres. Deshalb ist ein Zufall als Grund für den Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe nicht auszuschließen. Auffallend ist, daß von vier weiteren randomisierten Studien mit Estrogenen keine solche Risikoerhöhung berichtet wurde [40–43]. Es kam weder zu vermehrten Infarkten noch



zu thromboembolischen Ereignissen. Diese Untersuchungen umfassen zwar zusammen auch 1516 Probanden, dennoch kann damit das Phänomen nicht aus der Welt geschafft werden.

In zwei weiteren, hinsichtlich Hormonersatz nicht randomisierten Untersuchungen ist man inzwischen diesem Problem nachgegangen. In einer Studie über 1 Jahr zur Antikoagulation nach Herzinfarkt an 1857 Frauen erhöhte die Neueinstellung auf Estrogene das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf 1,4. Dabei handelte es sich aber nahezu ausschließlich um instabile Angina [44]. In einer anderen Untersuchung über 3,5 Jahre an 981 Frauen, die einen ersten Myokardinfarkt überlebt hatten, verdoppelte die Neueinstellung auf Estrogene nach dem Erstereignis das relative Risiko für einen Reinfarkt während der ersten 60 Tage [45]. Im anschließenden Verlauf zeigte sich ein Absinken des Risikos, das innerhalb der relativ kurzen Studienzeit bereits vergleichbar mit den Ergebnissen der HERS-Studie 24 % betrug.

Die langfristige Risikoreduktion auch in diesen randomisierten Studien in Übereinstimmung mit den bekannten Ergebnissen der Beobachtungsstudien ist die Basis für die Fortführung der HERS-Studie wie auch der Women's Health Initiative, um die Risikosenkung nach längerer Therapiedauer zu beweisen [30, 31]. Das Safety Committee der noch nicht beendeten und publizierten Women's Health Initiative hatte über einen Anstieg thromboembolischer einschließlich kardiovaskulärer Ereignisse während des ersten Jahres berichtet, der zahlenmäßig gering und im zweiten Jahr nicht mehr nachweisbar sein soll. Insgesamt hatten weniger als 1 % der Frauen in dieser Zeit einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder ein thromboembolisches Ereignis erlitten, von denen geringfügig mehr zu diesem Zeitpunkt Estrogene nahmen. Betroffenen waren sowohl Frauen unter

Estrogentherapie als auch unter einer Estrogen-Gestagen-Kombination, so daß der Effekt auf die Estrogene und vermutlich nicht auf die Gestagene zurückzuführen ist.

Interessant ist die Frage, warum in den großen, seit langem laufenden Beobachtungsstudien eine solche Risikoerhöhung nicht aufgefallen ist. Tatsächlich zeigen die ursprünglichen Daten der Nurses' Health Study ein ähnliches Verhalten (Abbildung 4) [29]. Im ersten Studienjahr lag das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei 2 und hatte sich nach einem weiteren Jahr, vergleichbar mit dem Verlauf in der HERS-Studie, wieder normalisiert. Nach 10 Jahren war dann das Risiko um mehr als 40 % gefallen. Die Autoren der Nurses' Health Study sind jetzt auch selbst noch einmal dieser Frage nachgegangen [46]. Ihre neueste Analyse der Daten über 20 Jahre kommt ebenfalls zu dem Schluß, daß bei Neueinstellung das anfängliche Risiko für ein kardiales Ereignis zunächst auf 1,25 anstieg, dann aber um mehr als 60 % auf weniger als 0,38 absank.

In der zweiten Sekundärpräventionsstudie nach HERS wurde mittels Koronarangiographie geprüft, ob sich innerhalb von 3 Jahren Koronarstenosen durch Estrogengabe zurück-

bilden [41]. Das hat zu keinem koronarangiographisch meßbaren Ergebnis geführt, wobei in der Zwischenzeit klar geworden ist, daß das Ausmaß von Koronarstenosen keinen entscheidenden Einfluß auf die Häufigkeit von Myokardinfarkten hat. Die Plaquestabilität als ausschlaggebender Faktor könnte durch Estrogene durchaus verbessert werden [47, 48]. Zusätzlich könnte dennoch auch die Progression von Arteriosklerose vermindert werden. Die Behandlungszeit muß passend zur jahrzehntelangen Entwicklung von Arteriosklerose genügend lang sein. So hat eine sehr kurze duplexsonographische Untersuchung der Karotiden über ein Jahr unter Estrogenen keine Veränderungen erkennen lassen, eine andere über zwei Jahre aber sehr wohl [40, 42]. Das entspricht den Erfahrungen mit Statinen, die ebenfalls erst im zweiten Jahr eine meßbare Wirkung zeigten. Die Duplexsonographie ist durch die direkte Darstellung der Arterienwand sehr viel sensitiver in der Beurteilung der Gefäßsklerose (gemessen als Intima-Media-Dicke) als die Koronarangiographie, mit der lediglich das Gefäßlumen dargestellt werden kann.

Die dritte Sekundärpräventionsstudie mit Estrogenen war ähnlich konzipiert wie die HERS-Studie, schloß aber Frauen in der Postmenopause nach einem Schlaganfall ein [43]. Entsprechend der Epidemiologie des Schlaganfalls lag das Durchschnittsalter in dieser Untersuchung sogar bei 71 Jahren. Aus heutiger Sicht nicht unerwartet konnte die Prognose durch Reduktion der Rate erneuter Schlaganfälle nicht verbessert werden. Nach der jüngsten Evaluation der Nurses' Health Study ist eine geringe Abnahme des Risikos unter niedrigen Estrogendosen, wie z. B. 0,3 mg konjugierte Estrogene, möglich, während eine geringe Zunahme unter höheren Dosen nicht ausgeschlossen werden kann [28]. Diese Ergebnisse decken sich allerdings nicht mit denen der HERS-Studie, die keinen Einfluß der Estrogentherapie

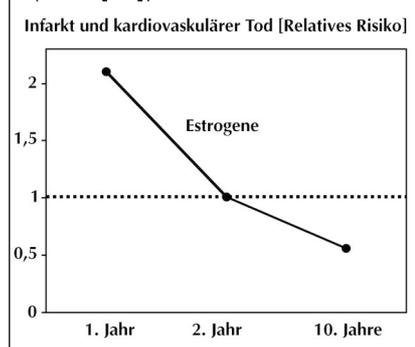
auf das Schlaganfallsrisiko gefunden hat [49]. Es wird dennoch der Einsatz der niedrigsten Estrogendosis empfohlen, mit der sich die klimakterischen Beschwerden beherrschen lassen. Für die Osteoporoseprophylaxe scheinen niedrige Konzentrationen ohnehin ausreichend zu sein, wie sie transdermale Applikationsformen vermitteln [50]. Deshalb sind Studien mit Hormonpflastern und den neuen Gelen von ganz besonderem Interesse.

STELLENWERT DER HORMON- ERSATZTHERAPIE ZUR KARDIO- VASKULÄREN PRÄVENTION

Die zitierten Studien betreffen die Sekundärprävention und berühren damit nicht den eigentlichen Sinn der Hormonersatztherapie. Mit ihr wird vielmehr eine Substitution angestrebt, die eine lückenlose Kontinuität der Estrogenspiegel über die Menopause hinweg gewährleistet. Dieser Ansatz wird nicht einmal mit der Women's Health Initiative überprüft, da das Einschlußalter erst bei 50 Jahren beginnt und Probanden bis zum 80. Lebensjahr zuläßt [51]. Damit kann kein nahtloser Anschluß der Substitution an die natürliche Estrogenproduktion gewährleistet sein. Dennoch wird sie als randomisierte Studie aufgrund ihrer Größe und der Laufzeit entscheidende Daten zur kardiovaskulären Prävention liefern. Andererseits ist es aufgrund der Therapielücken nicht verwunderlich, daß auch in dieser Studie im ersten Jahr ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse gemeldet wurde, der allerdings im zweiten Jahr bereits wieder neutralisiert war, so daß jetzt die Phase der Risikoreduktion, also des klinischen Nutzens, erwartet wird.

Für die Praxis ist deshalb die Frage von Interesse, ob sich die initiale Risikoerhöhung umgehen läßt. Die naheliegendste Möglichkeit scheint die Vermeidung einer Unterbrechung

Abbildung 4: Relatives kardiovaskuläres Risiko nach Neueinstellung auf eine Hormonersatztherapie gegenüber Frauen ohne Estrogene (nach [29])



der Estrogenversorgung zu sein, also positiv formuliert, die kontinuierliche Substitution beginnend mit der frühen Perimenopause. Aus der HERS-Studie selbst geht ein weiterer Vorschlag hervor [52]. Die Frauen, die mit einem Statin behandelt wurden, haben keinen initialen Risikoanstieg erlebt. Sie hatten eine niedrigere Rate an Herzinfarkten und Thromboembolien sowie eine deutlich gesenkte Gesamtmortalität. Anders ausgedrückt betraf die initiale Risikoerhöhung in der HERS-Studie nur Patientinnen, die nach heutigen Therapieleitlinien hinsichtlich ihrer koronaren Herzkrankheit unzureichend behandelt worden waren. Danach kann nach heutiger Datenlage auch bei manifester koronarer Herzkrankheit eine Hormonsubstitution begonnen werden, wenn die Patientin eine korrekte kardiale Therapie erhält, die heute auch grundsätzlich ein Statin beinhaltet [9].

Prinzipiell falsch ist es, nach der aktuellen Datenlage, eine Hormonersatztherapie wegen eines Infarkts abzusetzen. Auch die vorsichtigste Interpretation der Daten der HERS-Studie legt das nicht nahe. Vielmehr kommt eine kürzlich publizierte Studie zu dieser Frage zu einem ganz anderen Schluß [53]. Von mehr als 100.000 Patientinnen, die wegen eines akuten Myokardinfarkts in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, hatten diejenigen die beste Prognose, die unter Estrogen-therapie standen. Ihre Mortalität in der Klinik lag 60 % niedriger als die der nichtsubstituierten Frauen. Diese Studie unterstützt die These, daß eine Hormonersatztherapie nicht nur das Risiko für koronare Herzkrankheit vermindert, sondern selbst bei Manifestation der Erkrankung die Prognose verbessert. Damit unterstreichen diese Ergebnisse auch aus dieser Sicht den Vorteil einer präventiven Substitution.

Klimakterische Beschwerden und die Prophylaxe der Osteoporose sind heute die primären Gründe für die Einleitung einer Hormonersatztherapie.

Zum richtigen Zeitpunkt begonnen, wird damit gleichzeitig die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht. Es stellt sich daher weniger die Frage, ob sie eine eigenständige Indikation darstellt. Dennoch gibt es eine Patientengruppe, für die der primäre Grund der Estrogengabe die Verhütung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein könnte. Das Lipoprotein(a) ist ein besonders atherogenes Lipoprotein, das im Zusammenspiel mit den bei uns prävalenten Risikofaktoren eine erhebliche kardiovaskuläre Belastung darstellt. In der HERS-Studie erfuhren die Patientinnen, die ein erhöhtes Lipoprotein(a) haben, durch Estrogensubstitution eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos um bis zu 50 % [24]. Das entspricht den Erfahrungen der Langzeitbeobachtungen aus der Mayo-Clinic, wo eine 70%ige Risikoreduktion bei Frauen mit erhöhtem Lipoprotein(a) beobachtet wurde [54]. Diese Befunde haben erhebliche praktische Relevanz, da etwa 40 % der Frauen mit koronarer Herzkrankheit ein erhöhtes Lipoprotein(a) haben und es kein anderes wirksames Mittel gibt, das Lipoprotein(a) zu senken.

STANDORTBESTIMMUNG DER HORMONERSATZTHERAPIE ZUR KARDIOVASKULÄREN PRÄVENTION

Mehr Daten denn je weisen auf eine erhebliche Senkung des Herzinfarktrisikos durch langzeitige Estrogen-substitution in der Postmenopause hin. Das entspricht der Erfahrung aus jahrzehntelangen Beobachtungsstudien, schließt aber auch kontrollierte randomisierte Studien wie HERS ein. Das Fazit ist eine Substitution mit dem Ziel des kontinuierlichen Erhalts der Estrogenspiegel in der Peri- und Postmenopause. Das ist ohnehin das adäquate Konzept für die Behandlung klimakterischer Beschwerden und zur Vermeidung des

Kalksalzverlustes durch sinkende Estrogenspiegel, die konventionell anerkannten Indikationen für eine Hormonersatztherapie. Die niedrigsten subjektiv wirksamen Dosen scheinen auch für den Knochenhalt und die kardiovaskuläre Protektion ausreichend und vermeiden mögliche unerwünschte Wirkungen höherer Dosierungen. Das Schlaganfallrisiko bleibt dadurch unbeeinflusst [29, 49].

Am Konzept der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit durch Estrogensubstitution hat sich durch die neuen Studien prinzipiell nichts geändert, vielmehr unterstützen die Ergebnisse die früheren Daten zur Wirksamkeit. Die Idee, Estrogene zur Sekundärprävention des Herzinfarkts oder Schlaganfalls einzusetzen, ist aus mehreren Gründen inadäquat. Die hohe Morbidität und Mortalität verbieten das Warten auf den Eintritt einer schweren Gefäßerkrankung mit ihren deletären Ereignissen. Dem kann nur durch Primärprävention wirksam begegnet werden. Das Erreichen dieses Zieles deckt sich ohnehin mit dem Vorgehen für die etablierten Indikationen einer Estrogensubstitution, der Behandlung perimenopausaler Beschwerden und der Osteoporoseprophylaxe.

Dennoch weist die Datenlage auch auf einen Nutzen selbst in einem späten Stadium der koronaren Herzkrankheit hin. Deshalb kann eine Hormonersatztherapie auch im fortgeschrittenen Alter noch eingeleitet werden, wenn es aus irgendeinem Grund zu einer Therapiepause gekommen ist. Der mögliche passagere Anstieg des thromboembolischen Risikos kann unter diesen Umständen zwar ein Problem sein. Nach der HERS-Studie läßt sich das kardiovaskuläre Risiko aber vermeiden. Voraussetzung ist die korrekte Vorbehandlung einer koronaren Herzkrankheit nach gültigen Standards, wozu heute ein Statin gehört. Selbst das Risiko für venöse Thromboembolien wird unter Statinen reduziert.

Zusätzlich ist Aspirin wirksam, das ohnehin Bestandteil der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit ist [39].

Die Wirkung von Estrogenen auf den Fettstoffwechsel addiert sich ohnehin mit der eines HMG-CoA-Reduktase-Hemmers günstig [55, 56]. Diese Kombination ist ideal, um angesichts der schlechten Prognose der Frau bei Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses der Gefahr von Herzinfarkt und Schlaganfall durch konsequente Idealisierung des Risikoprofils wirksam zu begegnen. Zusätzlich zeichnet sich eine Bedeutung der Estrogene als einziges Mittel zur Senkung erhöhter Spiegel des Lipoprotein(a) ab. Für die große Gruppe Betroffener könnten Estrogene sogar zum Therapeutikum der Wahl werden. Keinen Anlaß gibt es, Estrogene bei Neu-manifestation einer koronaren Herzkrankheit abzusetzen. Vielmehr deuten die Daten gerade in dieser Situation auf eine besonders ausgeprägte Senkung der Mortalität hin.

Die Folgerung aus den Ergebnissen der neuen Untersuchungen ist aus verschiedenen Blickwinkeln der kontinuierliche Estrogensatz von der Menopause an. Damit ist der Aspekt der kardiovaskulären Protektion dekongsgleich mit den primären Indikationen für die Estrogensubstitution, die Behandlung klimakterischer Beschwerden und Verhinderung des Kalksalzverlustes, der in den ersten Jahren nach der Menopause am stärksten ist. Die wiederholt positiven Daten zur Senkung des Herzinfarkttrisikos auch aus den neueren Studien deuten auf das Potential der Estrogensubstitution als eine basale Maßnahme der Primärprävention für die Frau hin. Bis zum endgültigen Beweis durch die laufenden randomisierten kontrollierten Studien müssen die bisherigen Daten als Leitlinie für die Praxis ausreichen, wobei ohnehin die klassischen Indikationen zur Estrogensubstitution das richtige Vorgehen einer frühen Substitution in der Perimenopause diktieren.

Literatur

- Löwel H, Lewis M, Keil U, Hörmann A, Bolte H-D, Willich S, Gostomzyk J. Zeitliche Trends von Herzinfarkt-mortalität, 28-Tage-Letalität und medizinischer Versorgung – Ergebnisse des Augsburgs Herzinfarktregisters von 1985–1992. *Z Kardiol* 1995; 84: 596–605.
- Amtliche Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden, 1993
- Windler E, Zyriax B-Ch. Menopause, dyslipoproteinemias and arteriosclerosis. In: Hanefeld M, Jaross W, Leonhardt W, Dude H (eds). *Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1998; 25–31.
- Amtliche Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden, 2000.
- Zyriax BC, Boeing H, Fischer R, Nielsen P, Windler E. The metabolic syndrome in women with coronary heart disease. Preliminary data from the CORA-Study. In: Hanefeld M, Jaross W, Leonhardt W, Dude H (eds): *Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostics and Treatment*. Gustav Fischer Verlag, im Druck.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801–11.
- Finking G, Gohar MH, Lenz C, Hanke H. Die Wirkungen von Östrogen im kardiovaskulären System. *Z Kardiol* 2000; 89: 442–53.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Scientific Sessions, American Heart Association 2001.
- Hoogwerf BJ, Young JB. The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not. *Cleve Clin J Med* 2000; 67: 287–93.
- Leren P. Hypertension: The coronary heart disease dilemma. *Atheroscler Rev* 1990; 21: 195–200.
- Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langenforger A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica W, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
- Thompson GR, Barter PJ. Clinical lipidology at the end of the millennium. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 521–6.
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Brit Med J* 1994; 308: 367–72.
- Fager G, Wiklund O. Cholesterol reduction and clinical benefit. Are there limits to our expectations? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3527–33.
- Pedersen TR et al. for the 4S Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453–60.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease – four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
- Bloomfield Rubins H, Robins S, Collins D, Fye C, Anderson J, Elam M, Faas F, Linares E, Schaefer E, Schechtman G, Wilt T, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 351–74.
- Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, Heiniluoma KM, Hogue MM, Morrison A, Doyle EM, Ukena T, Weale V, Baker S. Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1586–93.
- Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83–90.
- Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283:1845–52.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
- Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995; 76: 64C–68C.
- Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirson G, for the 4S Group. Effect of simvastatin on survival and coronary morbidity in coronary heart disease patients 65 or older. *Circulation* 1995; 92: 1–672.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756–62.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.

Prof. Dr. med. Eberhard Windler

Geboren 1950 in Bremen. 1971–1977 Medizinstudium an der Universität Heidelberg. Seit 1977 Grundlagenforschung auf dem Gebiet des Lipoproteinstoffwechsels, zunächst am Cardiovascular Research Institute der University of California, San Francisco. 1980 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg und seit 1981 der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf, Hamburg. 1985 Arzt für Innere Medizin. Habilitation im Fach Innere Medizin. 1987 Oberarzt der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Endokrinologie. 1990 Professur für Innere Medizin und Stoffwechselerkrankungen an der Universität Hamburg. Seit 2001 Leiter der CORA-Studie (Coronary Risk Factors for Artherosclerosis in Women).

Preisverleihungen: 1985 Preis der Dr. Martini-Stiftung, 1984 Theodor-Frerichs-Preis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 1991 Preis der Werner Otto-Stiftung.

Wissenschaftlicher und publizistischer Schwerpunkt: Biochemie, Genetik und Klinik von Stoffwechselkrankheiten, insbesondere Fettstoffwechselstörungen, Diabetes und hormonelle wie diätetische Einflüsse in der Entstehung arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Prävention durch Ernährung, Lebensstil und Pharmaka.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Eberhard Windler
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, D-20246 Hamburg, Martinistr. 52
Tel.: 040 42803 3947, Fax: 040 42803 5059
prof.windler@t-online.de



30. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102–9.

31. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Preventive Med* 1991; 20: 47–63.

32. Grodstein F, Stampfer MJ. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199–210.

33. Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, Naessen T, Persson I. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. *Epidemiology* 1999; 10: 476–80.

34. Matthews KA, Kuller LG, Wing R, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996; 143: 971–8.

35. Persson I, Bergkvist L, Lindgren C, Yuen J. Hormone replacement therapy and major risk factors for reproductive cancers, osteoporosis, and cardiovascular diseases: evidence of confounding by exposure characteristics. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 611–8.

36. Grodstein F. Invited commentary: Can selection bias explain the cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy? *Am J Epidemiol* 1996; 143: 979–82.

37. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg DC, Herrington D, Tigges B, Bittinghoff E, for the Heart and

Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.

38. Cano A, van Baal WM. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001; 40: 17–38.

39. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–96.

40. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262–8.

41. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.

42. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahler PR, Selzer RH, Liu C-R, Liu C-H, Azen SP, for the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.

43. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-

replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–9.

44. Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, Harrington RA, Peterson ED, Kopecky S, Langer A, O’Gara P, O’Connor CM, Daly RN, Califf RM, Khan S, Fuster V. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1–7.

45. Heckbert SR, Kaplan RC, Weiss NS, Psaty BM, Lin D, Furberg CD, Starr JR, Anderson GD, LaCroix. Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1709–13.

46. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses’ health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1–8.

47. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1337–45.

48. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebrough JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 310–8.

49. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–42.

50. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239–43.

51. The Women’s Health Initiative Study Group. Women’s Health Initiative: Design of the Women’s Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61–109.

52. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Scientific Sessions, American Heart Association 2000.

53. Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300–4.

54. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390–7.

55. Heinonen TM, Schrott H, Broyles F, Gerrond L, Weiss S, Littlejohn T, Schwartz S, Greendale G, Kane J, Shurzinske L, Black D. The effects of atorvastatin in postmenopausal women. *European Atherosclerosis Society, Florence*, 1997.

56. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N. Effects of combination therapy with estrogen plus simvastatin on lipoprotein metabolism in postmenopausal women with type IIa hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000; 150: 103–11.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)