

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

WINDLER E, EIDENMÜLLER B, ZYRIAX BC
Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Erkrankungen

Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Österreich)
21-24

Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Schweiz), 22-25

Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Deutschland)
10-13

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



Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Erkrankungen

E. Windler, B. Eidenmüller, B.-Chr. Zyriax

Arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind zur Haupttodesursache der Frau geworden. Trotz des Risikoanstiegs mit der Menopause darf dem Estrogenmangel nicht die alleinige Verantwortung beigemessen werden, da im gleichen Zeitraum die Prävalenz der klassischen Risikofaktoren drastisch ansteigt. Frauen nehmen charakteristischerweise sogar bereits vor der Menopause an Gewicht zu, mit dem Resultat eines metabolischen Syndroms als häufigste Risikokonstellation, für deren Prävention Ernährung und körperliche Bewegung ganz im Vordergrund stehen. Die Effekte von Estrogenen sind derart vielfältig, sodaß die Ergebnisse klinischer Studien an Frauen in fortgeschrittenem Alter oder mit koronarer Herzkrankheit nicht verallgemeinert werden können. Leider fehlen Interventionsstudien zum Einfluß von Hormonersatztherapie auf das koronare Risiko im entscheidenden Alter der Perimenopause. Die Daten der Women's Health Initiative weisen aber zumindest in dieser Phase auf kein erhöhtes Risiko hin. Dennoch sollte zu Beginn einer Hormonersatztherapie vorsorglich bei Hypertonus, Diabetes oder einer Fettstoffwechselstörung eine Therapie eingeleitet sowie eine Disposition für Thromboembolien ausgeschlossen werden. Unter diesen Kautelen bleiben Estrogene in niedriger Dosierung eine wesentliche Hilfe für die Linderung perimenopausaler Beschwerden.

Schlüsselwörter: WHI-Studie, Hormonersatztherapie, HRT, Kardiovaskuläre Erkrankung, HERS-Studie, Menopause

Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Diseases. Arteriosclerotic cardiovascular diseases have become the major cause of death for women. Despite the increase of risk at the time of menopause estrogen deficit is certainly not the only responsible factor, since during the same period the incidence of classical risk factors increases dramatically. Typically women gain most of their weight even before menopause and develop a metabolic syndrome as a common risk profile, for the prevention of which healthy nutrition and physical activity is most important. The effects of estrogens are so diverse that results of studies on elderly women or patients with coronary artery disease cannot be generalized. Unfortunately intervention studies on the effects of hormone replacement therapy in women at the critical age of perimenopause are lacking. However, the data of the Women's Health Initiative do not point to an increased risk in this phase. Still, before starting hormone replacement therapy in the case of hypertension, diabetes or a lipid disorder treatment should be initiated and a disposition for thromboembolic events should be excluded as a precautionary measure. With these considerations in mind low-dose estrogens remain a mainstay for the relief of perimenopausal symptoms. *J Menopause* 2004; 11 (3): 21–4.

Key words: WHI, hormone replacement therapy, HRT, HERS-study, cardiovascular disease menopause

Arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind während der letzten 100 Jahre von einer zahlenmäßig unbedeutenden Krankheit zur Haupttodesursache der Frau geworden. Die Morbidität spielt nach der Menopause eine zunehmende Rolle und im höheren Alter lösen Herz-Kreislauf-Erkrankungen die frauentypischen schweren Erkrankungen wie Krebs der Brust, der Gebärmutter oder der Ovarien als Todesursache in ihrer Bedeutung der Zahl nach ab. Daher muß den arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen angemessene Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wegen des Beginns mit der Menopause ist verständlich, daß dem Wegfall der Estrogene eine entscheidende Rolle beigemessen wird, genauso wie dem Estrogenersatz ein wesentlicher Anteil an den positiven Ergebnissen der großen Beobachtungsstudien, wie der Nurses' Health Study, zugesprochen worden ist. Immerhin haben jene Frauen, die sich für eine Hormonersatztherapie entschieden haben, eine deutlich geringere, in vielen Studien halbierte kardiovaskuläre Ereignisrate und Mortalität [1].

Die Bedeutung klassischer Risikofaktoren

Andererseits darf nicht vergessen werden, daß viele Untersuchungen auch bei Frauen den klassischen Risikofaktoren der Entwicklung arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine bedeutende Rolle zuschreiben [2]. In der CORA-Studie, einer Fall-Kontroll-Studie zu inzidenter koronarer Herzkrankheit und Lebensstil bei Frauen, gab es keine einzige Frau ohne klassischen Risikofaktor, die koronare Herzkrankheit entwickelte. In der Regel waren es sogar zwei, häufiger drei und oft vier Risikofaktoren,

die bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit zusammentrafen [3]; zwei Drittel dieser Frauen war ein Metabolisches Syndrom zuzuordnen. Selbst Raucherinnen mit koronarer Herzkrankheit unterschieden sich durch die Charakteristika des metabolischen Syndroms von herzgesunden, ebenfalls rauchenden Frauen. Daher kann dem Estrogenmangel nicht – oder nicht ausschließlich – die Häufung koronarer Herzkrankheit in der Postmenopause angelastet werden.

Der Ausgangspunkt dieser Entwicklung liegt vermutlich lange vor der Menopause. Frauen nehmen nämlich charakteristischerweise bereits zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr deutlich an Gewicht zu und können in höherem Alter insulinresistent werden und ein metabolisches Syndrom ausbilden. Das aber bedeutet, daß zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Postmenopause die Korrektur klassischer Risikofaktoren einen ganz entscheidenden Anteil hat und nicht zu erwarten ist, daß allein die Substitution von Estrogen zur Prävention ausreichen kann. Tatsächlich sollte Ernährung und körperliche Bewegung zur Verhinderung einer zentralen Adipositas – mit der Folge der Entwicklung eines metabolischen Syndroms – ganz im Vordergrund stehen. In der praktischen Medizin kommt diese Maßnahme allerdings zu kurz, so daß ein Schwerpunkt der Behandlung auf der Pharmakotherapie der Folgekomplikationen – Diabetes, Hochdruck und Dyslipidämie – liegt.

Mögliche kardiovaskuläre Effekte einer HRT

Insofern ist es allerdings auch nicht unberechtigt, zu erwarten, daß die Wirkungen einer Hormonersatztherapie (HRT) in der Lage sind, koronare Herzkrankheit günstig zu beeinflussen. Beispielsweise sollte der positive Einfluß der Hormonersatztherapie auf das Lipidprofil kardioprotektiv wirken. Andererseits sind die Effekte von Estrogen aufgrund des ubiquitären Besatzes mit Rezeptoren derart vielfältig, daß die Auswirkungen kaum zu überblicken sind

Aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Eberhard Windler, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, D-20246 Hamburg, Martinistr. 52;
E-Mail: prof.windler@t-online.de

und ihre klinische Relevanz in Summe schon gar nicht vorhersehbar ist. Wenn man aus der möglichen gefäßrelevanten Reihe der Effekte, wie endothelab- und -unabhängige Vasodilatation, Hemmung der Inflammation, Verminderung der Zelladhäsion und Thrombozytenaggregation, allein die Hemmung der Zellproliferation betrachtet, kann man, je nach Stadium der Entwicklung der Arteriosklerose, zu sehr unterschiedlichen Folgerungen kommen. Im Frühstadium könnte die verminderte Zellproliferation zu einer Verringerung der Entwicklung arteriosklerotischer Plaques durch Beeinflussung der Proliferation der glatten Muskulatur führen, während im Spätstadium derselbe Effekt die Heilung rupturierter Plaques verhindern könnte. Daher können auch nicht die Ergebnisse einer klinischen Studie mit Estrogenen an Frauen in einem bestimmten Alter oder fortgeschrittenem Stadium koronarer Herzkrankheit auf andere Altersgruppen bzw. Gefäßgesunde übertragen und verallgemeinert werden.

Insofern konnten die Ergebnisse der HERS-Studie nicht vorausgesagt werden, so daß der Nulleffekt auf koronare Ereignisse in keiner Weise überraschen mußte [4]. Andererseits ist er nicht auf die Anwendung der Hormonersatztherapie in der Primärprävention, genauer gesagt auf gefäßgesunde Frauen übertragbar. Das gilt besonders für die Beobachtung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos im ersten Jahr. Dieses Phänomen ist allerdings in anderen Sekundärpräventionsstudien mit einem der HERS-Studie vergleichbaren Design nicht beobachtet worden [5, 6]. Andererseits waren diese Studien im Umfang kleiner. In der CORA-Studie konnte bei vollständiger Rekrutierung aller Frauen mit inzidenter koronarer Herzkrankheit über einen Zeitraum von 3 Jahren im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf kein einziger Fall mit einem koronaren Ereignis identifiziert werden, der im ersten Jahr einer neu begonnenen Hormonersatztherapie stand. Das läßt Zweifel an der klinischen Relevanz dieses Phänomens aufkommen.

Kardiovaskuläres Risiko in den Interventionsstudien

Andererseits ist auch in der Nurses' Health Study im ersten Jahr des Hormonersatzes ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beobachtet worden [7]. Es ist nicht mehr zu ermitteln, ob es gefäßgesunde Frauen betraf, oder, vergleichbar dem Kollektiv der HERS-Studie, Frauen mit vorgeschädigten Koronarien. Dies zu analysieren, wäre allerdings ein lohnendes Projekt innerhalb der WHI. Das aus der WHI berichtete über Jahre erhöhte Herzinfarktrisiko ist eine Einzelbeobachtung und sollte als solche kritisch betrachtet werden [8]. Es ist weder mit dem Ergebnis von HERS noch mit den Beobachtungsstudien kompatibel. Die geringe Zahl der Ereignisse und der große Anteil an Therapieabbrüchen und Entblindungen machen eine Analyse der Einzelfälle nötig, bevor aus einer Intention-to-treat-Analyse einer so unvollkommenen Studie klinische Folgerungen gezogen werden können. Nur dann kann die entscheidende Frage beantwortet werden, auf welche unserer Patienten die Ergebnisse von HERS und WHI zutreffen.

Inzwischen ist eine entscheidende Subgruppenanalyse der WHI mit der Frage durchgeführt worden, ob Frauen mit klimakterischen Beschwerden oder im Alter der Peri- und frühen Postmenopause ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Hormonersatztherapie haben [9]. Für Frauen mit Hitzewallungen als typisches Symptom, die trotz dieser Kontraindikation in die WHI aufgenommen worden waren, ergab sich kein erhöhtes Risiko. Auch Frauen in einem Alter von bis zu 10 Jahren nach der Menopause hat-

ten kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Hormonersatztherapie; das relative Risiko lag mit 0,89 sogar deutlich unter 1. Das für das durchschnittliche Gesamtergebnis der WHI berichtete, geringfügig erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betraf insbesondere Frauen ohne klimakterische Beschwerden – und damit auch ohne primäre Indikation für eine Hormonersatztherapie – sowie Frauen, deren Menopause lange – im besonderen mehr als 20 Jahre – zurücklag.

Der kürzlich publizierte Estrogen-Monotherapie-Arm der WHI scheint dies zu bestätigen [10]. Unter der Monotherapie war kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachweisbar und in der Gruppe der Frauen mit einem Eintrittsalter zwischen 50 und 59 Jahren lag das Risiko sogar um 46 % niedriger als in der Placebogruppe. Diese Daten sollten Grund genug sein, einem möglichen kardioprotektiven Effekt einer HRT in der Perimenopause und frühen Postmenopause durch geeignete Studien auf den Grund zu gehen.

Korrektur des kardiovaskulären Risikos

Es ist darüber hinaus zu bedenken, daß die Probandenauswahl besondere Patientengruppen bevorzugen kann. Dies ist insbesondere unter den gesundheitspolitischen Vorgaben der USA der Fall, unter denen Medikamente in der Regel nicht versichert sind, so daß Probanden durch die Studie mit Medikamenten versorgt werden, die sie sich selbst nicht leisten könnten oder würden. Daher ist beispielsweise in der HERS-Studie oft Estrogen genommen, die bestehende koronare Herzkrankheit aber offenbar nicht ausreichend behandelt worden. So hat etwa in der HERS-Studie nur ca. die Hälfte der Probandinnen ein Statin erhalten, einen Cholesterinsenker, der nach einem Infarkt in der Regel indiziert ist. Diese Frauen haben im ersten Jahr der Hormonersatztherapie nicht den berichteten Risikoanstieg erfahren und hatten in der Folgezeit niedrigere Raten an Infarkten, Schlaganfällen, Thromboembolien und eine geringere Gesamtmortalität [11].

Das kann ein Effekt des Statins sein, aber auch Ausdruck einer allgemein besseren medizinischen Versorgung derer, die sich Statine leisten wollen oder können. Es macht aber auch deutlich, daß die Inzidenz koronarer Ereignisse unter Hormonersatztherapie ganz entscheidend von der internistischen Versorgung und der entsprechenden Begleitmedikation abhängt. Solange dies nicht genauer charakterisiert ist, sind die Ergebnisse sowohl der HERS-Studie wie der WHI für den praktischen Alltag unter deutschen Verhältnissen wenig nützlich. Aus der HERS-Studie scheint jedoch schon jetzt der Schluß berechtigt, daß einerseits Frauen mit KHK internistisch konsequent behandelt sein sollten, bevor eine Hormonersatztherapie begonnen wird, andererseits aber auch, daß Koronarpatientinnen eine Hormonersatztherapie erhalten dürfen, wenn sie gleichzeitig kardiologisch korrekt behandelt werden.

Diese Überlegungen finden sicherlich insbesondere dann ihre Anwendung, wenn eine Hormonersatztherapie in fortgeschrittenem Alter zur Osteoporoseprophylaxe oder zur Behandlung der urogenitalen Schleimhäute eingesetzt werden soll. Bei der Kernindikation, nämlich der Verminderung perimenopausaler Beschwerden, spielen diese Bedenken in der Regel eine untergeordnete Rolle, da im Alter der Menopause – der Durchschnitt liegt in Deutschland bei etwa 48 Jahren – koronare Herzkrankheit nach wie vor eine Seltenheit ist. Nur etwa 10 % der Herzinfarkte bei Frauen ereignen sich vor dem 50. Lebensjahr. Dennoch sollte zu Beginn einer Hormonersatztherapie Vorsicht geboten sein. Nicht nur bei manifester koronarer

Herzkrankheit, sondern auch bei jeglichem Verdacht oder Risiko sollte vorbereitend so gehandelt werden, als gelte es, eine Frau mit koronarer Herzkrankheit wie in der HERS-Studie auf Estrogene einzustellen. Der Grund liegt darin, daß sich Arteriosklerose über Jahre unbemerkt entwickelt und das Risiko eines Infarktes ähnlich hoch sein kann wie bei jemandem, der bereits einen Infarkt erlitten hat.

Deshalb sollte in jedem Fall nach einem Hypertonus, Diabetes oder einer Fettstoffwechselstörung bzw. nach einer familiären Prädisposition gefahndet werden und dies im Rahmen einer vorsorglichen Durchuntersuchung diagnostiziert und gegebenenfalls zusammen mit dem Hausarzt oder Internisten therapiert werden. In einer dänischen Studie an Krankenschwestern ist kürzlich gezeigt worden, daß Diabetikerinnen unter Hormonersatztherapie ein etwa neunfach erhöhtes Herzinfarktrisiko haben, wobei auch hier keine kausale Beziehung zur Estrogensubstitution hergestellt werden kann und die Fallzahlen klein waren [12]. Aber die Studie mahnt zur besonderen Aufmerksamkeit bei Diabetikerinnen, eine Patientengruppe mit hohem kardiovaskulärem Risiko durch gestörten Glukosestoffwechsel sowie in der Regel auch zusätzlich durch begleitende Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen. Hormonersatztherapie ist jedoch offenbar bei guter internistischer Führung dennoch möglich. Denn parallel zu dieser Veröffentlichung zeigt eine sehr große Untersuchung an fast 20.000 Frauen – „The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry“ –, daß das Infarktrisiko auch bei Diabetikerinnen nach dem ersten Jahr der Einnahme von Hormonersatztherapie um fast 20 % niedriger liegt als das von nie substituierten Frauen [13].

Lebensstil und kardiovaskuläres Risiko

Die besondere Bedeutung der konventionellen Risikofaktoren, insbesondere jene des metabolischen Syndroms, spiegelt auch die CORA-Studie wieder. Unter Frauen mit neu manifestierter koronarer Herzkrankheit nehmen weniger Frauen Hormonersatztherapie, als unter gesunden Frauen. Das deutet darauf hin, daß Hormonersatztherapie *per se* das koronare Risiko nicht deutlich erhöht. Im Gegenteil, hormonersatztherapierte Frauen haben in Deutschland ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko. Das könnte daran liegen, daß sie zu jener Gruppe von Frauen gehören, die mehr für ihre Gesundheit tun, als nur Estrogene zu nehmen. Damit in Übereinstimmung haben sie eine geringere Rate an Hypertonie, Diabetes und zentraler Adipositas. Das steht im Einklang mit den aktuellen Metaanalysen der qualitativ akzeptablen großen Beobachtungsstudien, die einen sozioökonomischen Vorteil hormonsubstituierter Frauen als Grund für deren niedrigere Infarktrate ausgemacht haben [14].

Diejenigen Frauen, die in der CORA-Studie unter Hormonsubstitution einen Infarkt erlitten, wiesen allerdings nicht den gesünderen Lebensstil und das bessere Risikoprofil auf, das Hormonsubstituierte im allgemeinen kennzeichnet. Sie hatten die höchste Rate an Hypertonie, Diabetes und Rauchern, hatten selten ein protektiv hohes HDL-Cholesterin und oft ein zu hohes Lipoprotein(a). Das zeigt, daß der Lebensstil und das Risikoprofil jener Frauen, die unter Hormonersatztherapie einen Infarkt erleiden, besonders ungünstig ist. Eine Multivariatanalyse hat erbracht, daß HRT keinen entscheidenden Einfluß auf die Manifestation der koronaren Herzkrankheit hat, wohl aber die Charakteristika des metabolischen Syndroms und die Ernährung, also der Lebensstil der entscheidende Faktor für das kardiovaskuläre Risiko hormonsubstituierter Frauen ist.

Hereditäre Prädisposition zu kardiovaskulären Erkrankungen

Im Einzelfall könnte aber möglicherweise auch eine genetische Prädisposition die positiven Wirkungen von Estrogenen verhindern und dies die Erklärung für den fehlenden kardiovaskulären Schutz sein. Beispielsweise kann ein Polymorphismus der Paraoxonase auf HDL den Anstieg des HDL-Cholesterins durch Estrogene verhindern. Ein anderes mögliches Beispiel ist Lipoprotein(a). Obwohl im allgemeinen durch Estrogene gesenkt, ist erhöhtes Lipoprotein(a) ein eigenständiger Risikofaktor für einen Herzinfarkt, auch bei hormonsubstituierten Frauen. Interessant wäre es, zu wissen, ob es genetische Varianten des Lipoprotein(a) gibt, die nicht mit einer Senkung des Plasmaspiegels auf Estrogengabe reagieren. Immerhin überschreitet bei etwa 40 % der Frauen mit koronarer Herzkrankheit das Lipoprotein(a) den kritischen Wert von 25 mg/dl. Andererseits kann aber auch gerade diese Gruppe ganz besonders von der Hormonersatztherapie profitieren. Das hat die HERS-Studie gezeigt, entspricht aber auch den langjährigen Erfahrungen der Mayo Clinic [15, 16]. In beiden Untersuchungen hatten Frauen mit erhöhtem Lipoprotein(a) die stärkste Reduktion der Infarktrate unter Hormonersatztherapie gegenüber nichtsubstituierten Frauen. Im Register der Mayo Clinic liegt die Risikosenkung bei über 60 %. Es handelt sich allerdings lediglich um eine Beobachtungsstudie, während die HERS-Studie eine kausale Aussage erlaubt, auch wenn es sich um eine Subgruppenanalyse handelt. Grundsätzlich ist dies ein interessantes Beispiel, das vor Augen führt, wie wichtig es sein kann, Gruppen von Frauen zu identifizieren, denen eine Hormonsubstitution Nutzen bringen kann.

Dasselbe gilt für Frauen, denen möglicherweise Estrogene nicht zuträglich sind. Klar scheint zu sein, daß es zu einer geringen Erhöhung des Thromboserisikos kommen kann. Das gilt insbesondere für das erste Jahr einer Hormonsubstitution [17]. Ob dies insbesondere Frauen betrifft, die eine der bekannten genetischen Prädispositionen für Thrombose, wie die Faktor-Leiden-Mutation haben, ist noch unklar. Es ist aber dringend notwendig, solche Untergruppen, denen Hormonsubstitution schaden könnte, zu identifizieren, da man sonst Gefahr läuft, vielen Frauen eine Hormonersatztherapie vorzuenthalten, obgleich nur wenige tatsächlich mehr Schaden als den – erwiesenen – Nutzen davontragen. Dies ist in der jetzigen Diskussion leider die Realität: Die Ereignisse einiger weniger Frauen haben zu einer allgemeinen Verunsicherung geführt.

Praktische Konsequenzen für die HRT

Eine möglichst niedrige Dosierung der Estrogene scheint sich als eine Empfehlung zu erhöhter Sicherheit herauszuschälen. Sowohl in der Nurses' Health Study wie in dem aktuell publizierten Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry zeigt sich eine Risikoerhöhung bei Frauen ohne manifeste koronare Herzkrankheit hinsichtlich höheren Schlaganfall bzw. koronarer Herzkrankheit nur unter höheren Estrogendosen. Weniger als 0,6 mg konjugierte Estrogene bzw. die äquivalente Dosis Estradiol scheinen empfehlenswert, wenn damit die Zielsymptome, wie perimenopausale Beschwerden, ausreichend behandelt werden können. Dabei ist es sogar möglich, daß das kardiovaskuläre Risiko durch Estrogene kausal vermindert wird. Eine aussagekräftige Studie fehlt dazu. Weder in HERS noch in der WHI-Studie ist das typische Klientel einer Hormonersatztherapie geprüft worden. In der HERS-Studie wurden Frauen im fortgeschrittenen Alter mit korona-

rer Herzkrankheit untersucht und in der WHI galten ausgerechnet perimenopausale Beschwerden – die Primärindikation für eine Hormonersatztherapie – als Ausschlußkriterium.

Schwieriger ist die Frage, ob bei Manifestation koronarer Herzkrankheit die Hormonsubstitution beibehalten werden sollte. Eine umfassende amerikanische Übersicht beschreibt eine 60 % niedrigere Mortalität in der Klinik bei Frauen, die nach einem Infarkt die Hormonsubstitution beibehalten haben [18]. Das wird durch die Daten des Kaiser Registry unterstützt, die keinen Zusammenhang zwischen einer Hormonersatztherapie, die bereits länger als ein Jahr eingenommen wurde, und einem erneuten Infarkt nach einem ersten Herzinfarkt finden konnten [13]. Ein kardiales Ereignis mag ein geeigneter Anlaß sein, die Indikation aktuell zu überprüfen, es ist aber kein gesicherter Grund für einen Abbruch der Behandlung zu erkennen. Davon zu unterscheiden sind Frauen, die bis zum Infarkt nicht substituiert waren. In diesem Fall gilt Zurückhaltung. Bei dennoch positiver Entscheidung sind eine triftige Indikation, die nicht der Wunsch nach kardiovaskulärer Prävention sein kann, sowie eine gründliche internistisch-kardiologische Diagnostik und Behandlung Grundvoraussetzungen für den Beginn.

Die wesentliche Indikation bleiben perimenopausale Beschwerden; hierfür sind Estrogene unübertroffen. Deshalb sollte Hormonsubstitution früh in der Perimenopause begonnen werden. Dadurch wird auch das vermieden, was in den Studien möglicherweise zu Nachteilen geführt hat: Die Risikoerhöhung für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse zu Beginn der Substitution könnte das Ergebnis einer erheblichen Schwankung des Estrogenspiegels in den ersten Monaten (bis zu einem Jahr) der Behandlung zu sein. Gleichmäßiger Erhalt der Estrogenspiegel über die Peri- bis in die Postmenopause sollte – nach allem, was wir heute wissen – das Ziel sein.

Literatur:

- Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199–210.
- Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002; 23: 1738–52.
- Zyriax B, Boeing H, Fischer R, Nielsen P, Windler E. Genetische und Lebensstilbedingte Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Frauen – Vorläufige Ergebnisse der CORA-Studie. In: Richter V et al. (Hrsg). *Lipoproteinmetabolismus und Atheroskleroseprävention*. Wissenschaftliche Skripten, Zwickau, 2002; 303–11.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605–13.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
- The Women's Health Initiative Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D, Bittner V, Schrott HG, Blumenthal RS, Levy R. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.
- Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, Jovanovic Z, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, Ottensen B. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *Br Med J* 2003; 326: 1–5.
- Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes. The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995–1998. *Circulation* 2003; 107: 43–8.
- Humphrey LL, Chan BKS, Harold CS. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 272–84.
- 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.
- 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. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1845–52.
- 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.
- 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.



Prof. Dr. med. Eberhard Windler

1971–1977 Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg; Dissertation am Deutschen Krebsforschungszentrum. 1977–1980 Grundlagenforschung über Lipoproteinmetabolismus und arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen am Cardiovascular Research Institute der University of California, San Francisco. Seit 1980 Assistent der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg, seit 1981 des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Spezialisierung als Internist, Gastroenterologe und Endokrinologe. 1985 Habilitation und Venia legendi. 1987 Oberarzt; 1990 Professur für Innere Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Seit 2001 Klinische Studien zu Risikofaktoren, Lebensstil und koronarer Herzkrankheit, zu Complianceerhöhung, Motivationsstrategien, Gesundheitsförderung und Gesundheitsökonomie sowie zu Insulinresistenz und Diabetesprävention. 1984 Theodor-Frerichs-Preis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 1985 Preis der Dr. Martini-Stiftung, 1991 Preis der Werner Otto Stiftung, 2003 Preis für „Prävention in der Inneren Medizin“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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