

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Koronare Herzerkrankung bei Frauen

Podczeck-Schweighofer A

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2005; 12

(3-4), 52-56

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Koronare Herzerkrankung bei Frauen

A. Podczek-Schweighofer

Kurzfassung: Im Gegensatz zur Auffassung sowohl der Betroffenen selbst, aber auch der medizinischen Institutionen, ist die koronare Herzkrankheit (KHK) auch bei Frauen die führende Todesursache, auch wenn der Manifestationszeitpunkt ca. 10 Jahre später ist als bei Männern eintritt. Das im Prinzip vergleichbare Risikoprofil ist aber bei Frauen meist ausgeprägter gewichtet – sowohl Nikotin, Dyslipidämie als auch vor allem der Diabetes mellitus wiegen bei Vorhandensein ungleich schwerer bei Frauen als bei Männern im Vergleich zu Patienten ohne spezifisches Risikoprofil. Kardiologische Untersuchungen zur Diagnosestellung sind bei Frauen weniger sensitiv und spezifisch. Bezüglich Mortalität im akuten Myokardinfarkt geht bei Frauen die Thrombolyse mit einer deutlich höheren Mortalität einher, während die primäre PCI vergleichbare Ergebnisse bei Frauen und Männern aufweist. Die chirurgische Revaskularisation ist vor allem bei jüngeren Frauen nach wie vor mit einer deutlich höheren Mortalität assoziiert. Schließlich ist die Rolle der Hormonersatztherapie (HRT) derzeit im Hinblick sowohl auf Primär- als auch auf Sekundärprävention eindeutig geklärt und aufgrund der aktuellen Studienlage nicht indiziert, die Applikation von HRT bei der spezifischen Frau mit menopauseassoziierten Problemen bedarf jedoch einer individuellen Entscheidung.

gebnisse bei Frauen und Männern aufweist. Die chirurgische Revaskularisation ist vor allem bei jüngeren Frauen nach wie vor mit einer deutlich höheren Mortalität assoziiert. Schließlich ist die Rolle der Hormonersatztherapie (HRT) derzeit im Hinblick sowohl auf Primär- als auch auf Sekundärprävention eindeutig geklärt und aufgrund der aktuellen Studienlage nicht indiziert, die Applikation von HRT bei der spezifischen Frau mit menopauseassoziierten Problemen bedarf jedoch einer individuellen Entscheidung.

Abstract: Coronary Artery Disease in Women. In contrast to concerned persons and to medical institutions, coronary artery disease (CAD) is the leading cause of mortality also in women, although the time of

the first manifestation is about ten years later compared to male patients. The risk profile for CAD is comparable yet each risk factor is much more relevant compared to females who do not show these risk factors. Also diagnostic procedures to establish or exclude the diagnosis are less sensitive and specific for females. Mortality during acute myocardial infarction is also different, not only related to age and co-morbidity, but also related to the therapeutic approach that is used: whereas thrombolytic therapy is associated with a far higher mortality among women, females show a favourable outcome when PCI has been performed. The role of HRT with respect to primary and secondary prophylaxis is established with respect to the large studies available and has no general role. **J Kardiol 2005; 12: 52–6.**

■ Einleitung

Bis vor nicht allzu langer Zeit wurde die koronare Herzerkrankung als eine Erkrankung angesehen, die vorwiegend Männer betrifft. Dieses Mißverständnis hatte häufig eine nur unzureichende Behandlung von Frauen mit koronarer Herzerkrankung zur Folge. Es ist nicht nur die Anzahl der Frauen mit koronarer Herzerkrankung höher als bisher angenommen, es bestehen auch bedeutende geschlechtsbezogene Unterschiede in Diagnose und Therapie.

Tatsache ist, daß Frauen wie Männer gleich häufig an koronarer Herzerkrankung sterben und diese bei Frauen über 75 Jahre sogar die führende Todesursache ist.

Allerdings ist das altersabhängige Auftreten unterschiedlich: Frauen entwickeln eine koronare Herzerkrankung im Durchschnitt 10 Jahre, einen Myokardinfarkt 20 Jahre später als Männer, zeitlich korrelierend mit dem natürlichen Abfall des Estrogenspiegels mit Beginn der Menopause. Mit weiter steigender Lebenserwartung der Frau wird die KHK an Bedeutung zunehmen. Dieser hohe Stellenwert der Erkrankung bedeutet jedoch angesichts der hohen Kosten, die mit der Diagnostik und Therapie der Erkrankung verbunden sind, das Risikoprofil für die KHK auch für Frauen richtig einzuschätzen und Präventions- bzw. frühe Therapiemaßnahmen zur Verhinderung der manifesten KHK zu setzen.

■ Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Todesursache bei Frauen, sie sind für rund 50 % aller Todesfälle verantwortlich, insbesondere durch KHK und Schlaganfall. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle sind häufiger als alle durch ein Karzinom bedingten Todesfälle zusammen [1].

Während die Wahrscheinlichkeit für eine Frau, im Laufe ihres Lebens an der KHK und ihren Folgeerkrankungen zu sterben, bei 31 % liegt, beträgt das Risiko, an einem Mammakarzinom zu sterben, 2,8 %.

Zum Zeitpunkt der Erkrankung sind Frauen im Mittel 10 Jahre und zum Zeitpunkt eines Myokardinfarkts 20 Jahre älter als Männer. Damit ist die KHK bei der Frau definitiv eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Während z. B. das Verhältnis Mann:Frau bei den 35–44-jährigen bei 5,3:1 liegt, beträgt dieses Verhältnis bei den 55–64-jährigen nur noch 1,5:1. Im scharfen Gegensatz zu der vorliegenden Datenlage steht die Perception des Problems. Sowohl viele Frauen als auch eine Vielzahl an Ärzten ist noch immer der Meinung, daß das Mammakarzinom die größte Gesundheitsbedrohung der Frau ist (Gallup-Umfrage 1995).

Verschiedene Faktoren liegen der Myokardinfarkt-Mortalität – Männer und Frauen vergleichend – zugrunde, es ist nicht nur das Geschlecht ausschlaggebend. Während in Europa, hier vor allem in Westeuropa, die kardiovaskuläre Mortalität sowohl bei Männern als auch bei Frauen kontinuierlich abnimmt, ist dieser Trend in den USA nur bei Männern zu beobachten, bei Frauen ist die Myokardinfarktletalität leicht zunehmend. In den zentraleuropäischen Ländern, wie Rußland, Ungarn und Tschechien, ist bekanntlich eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität dokumentiert, besonders bei Frauen. Die altersspezifische Mortalität ist jedoch zusätzlich vom sozialökonomischen Lebensstil abhängig.

■ Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Bedeutung für die Entstehung der KHK bei Frauen

Rauchen

Das Rauchen setzt den Zeitpunkt des ersten Myokardinfarkts bei Frauen stärker herab als bei Männern und erhöht das Risiko eines Infarkts um das Dreifache. Während in den westlichen Ländern die Prävalenz der Rauchgewohnheiten ab-

Eingelangt am 2. Dezember 2004; nach Überarbeitung angenommen am 26. Jänner 2005. Aus der 5. Med. Abteilung/Kardiologie, Kaiser Franz-Josef Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Andrea Podczek-Schweighofer, 5. Medizinische Abteilung/Kardiologie, Kaiser Franz-Josef Spital, A-1110 Wien, Kundratstraße 3; E-Mail: andrea.podczek-schweighofer@wienkav.at

nimmt, ist dieser Trend bei Frauen geringer [2]. Rauchen hat einen additiven Effekt auf das Risiko einer KHK, wenn gleichzeitig orale Kontrazeptiva eingenommen werden.

Dyslipidämie

Lipoproteine spielen sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine bedeutende Rolle bei Entstehung und Ruptur der arteriosklerotischen Plaques. Allerdings ist die Gewichtigkeit der Dyslipidämie und das daraus resultierende koronare Risiko unterschiedlich, besonders in der Altersgruppe unter 65 Jahren. Geringe HDL-Spiegel gehen bei der Frau mit einem besonders hohen Risiko einher, so haben Frauen mit einem HDL-Spiegel unter 35 mg/dl ein doppelt so hohes Risiko, an der KHK zu versterben oder einen nicht-tödlichen MCI zu erleiden, als Männer mit gleichem HDL-Spiegel [3–5].

Prämenopausale Frauen haben zwar einen geringeren LDL-Blutgehalt als Männer, nach der Menopause steigt dieser aber dramatisch an und übersteigt oft jenen von Männern gleichen Alters. Dieser Anstieg des LDL und der gleichzeitige Anstieg des Gesamtcholesterins resultiert in der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität der älteren Frau.

Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus eliminiert die prämenopausal vorhandene, geschlechtspezifische Kardioprotektion der Frau, d. h. das Risiko der koronaren Herzerkrankung ist bei prämenopausalen diabetischen Frauen identisch mit jenem nicht-diabetischer Männer. Im Vergleich zu Männern mit Diabetes mellitus haben gleichaltrige Frauen mit Diabetes mellitus ein signifikanteres Risiko, eine KHK zu entwickeln. Dabei ist die kardiovaskuläre Mortalität einer diabetischen Frau im Vergleich zu einer nicht-diabetischen Frauen um das 3–7fache erhöht, im Vergleich zu Männern, bei denen eine Erhöhung um das 2–3fache vorliegt. Damit ist nach Einschätzung der „American Heart Association“ der Diabetes mellitus bei der Frau als koronarer Risikofaktor doppelt so hoch zu werten als bei Männern. Diabetes mellitus ist aber nicht nur mit einem erhöhten Risiko, sondern auch mit einer schlechteren Prognose nach MCI assoziiert. So war in der „Nurses' Health-Studie“ das Risiko eines nicht-tödlichen Re-Infarkts und die Letalität bei der diabetischen Frau um das 5,4fache höher als bei der nicht-diabetischen Frau. Im Gegensatz zur Frau war beim diabetischen Mann das Risiko um das 2,4fache erhöht [6, 7].

Arterielle Hypertonie

Zwischen arteriellem Blutdruck und Inzidenz der koronaren Herzerkrankung existiert, unabhängig vom Geschlecht, eine strenge Korrelation. Vor dem 45. Lebensjahr besteht bei Männern häufiger eine Hypertonie als bei Frauen, mit zunehmendem Lebensalter steigt zwar der Blutdruck bei beiden Geschlechtern, nach dem 60. Lebensjahr jedoch proportional stärker bei Frauen als bei Männern [8].

Körperliche Inaktivität

Die körperliche Inaktivität ist ein unabhängiger Risikofaktor für Frauen. In insgesamt 43 epidemiologischen Studien konn-

te gezeigt werden, daß körperliche Aktivität das Risiko einer KHK deutlich senkt, wobei nur in 7 Studien auch Frauen einbezogen wurden [9, 10].

Homocysteinspiegel

Erhöhte Homocysteinspiegel erhöhen das Risiko der koronaren Herzerkrankung, geschlechtsspezifische Daten hierzu liegen jedoch nicht vor. In der Nurses' Health-Studie konnte allerdings gezeigt werden, daß Frauen mit Folsäure- und Vitamin-B6-reicher Ernährung ein signifikant reduziertes KHK-Risiko haben [11].

Hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP)

Nachdem Entzündungsprozesse bei der Progression der Arteriosklerose eine entscheidende Rolle spielen, wurde dies in zahlreichen Studien, auch speziell bei Frauen, untersucht. So fand sich in der Women's Health-Studie selbst bei Frauen mit geringem Anstieg des hs-CRP ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei Frauen, deren Werte in der oberen 25%igen Perzentile lagen, war die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Risikos 5–7fach höher [12, 13].

Menopause

Der mit der Menopause verbundene abnehmende Estrogenspiegel hat einen negativen Einfluß auf zahlreiche Risikofaktoren für die KHK, wie Anstieg des Cholesterins, LDL, Lipoprotein A, Homocystein sowie Abnahme von HDL. Dieser Effekt tritt ein, unabhängig davon, ob die Menopause natürlich erworben oder durch Ovariectomie bzw. Chemotherapie bedingt ist. So konnte in der Nurses Health-Studie gezeigt werden, daß selbst bei jungen Frauen das KHK-Risiko nach einer bilateralen Ovariectomie und fehlender Hormonsubstitution um das Doppelte steigt.

■ Stabile Angina pectoris: Symptomatik und diagnostisches Vorgehen

Die Verdachtsdiagnose der koronaren Herzkrankheit bei Frauen ist immer wieder eine Herausforderung, da sich häufig das klinische Beschwerdebild bei Frauen anders präsentiert als bei Männern. Der typische belastungsabhängige Brustschmerz wird seltener beschrieben als atypische Beschwerden, wie Atemnot, abdominelles Druckgefühl, Rückenschmerzen oder verminderte körperliche Belastbarkeit. Neben der unterschiedlichen Symptomatik kommt die Perzeption der Frau und häufig auch die des Arztes erschwerend hinzu, die davon ausgeht, daß die koronare Herzerkrankung eine Erkrankung des Mannes ist. Typische Beschwerden und das gleichzeitige Vorhandensein von Risikofaktoren einschließlich der Menopause sind jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer koronaren Herzerkrankung assoziiert. Nur bei atypischen Beschwerden und vor der Menopause ist die Wahrscheinlichkeit einer KHK bei Frauen ohne Risikofaktoren sehr gering, nämlich unter 4 %. Die Wahrscheinlichkeit der KHK bei einer diabetischen prämenopausalen Frau ist jedoch mit der eines Mannes gleichen Alters und gleicher Risikokonstellation vergleichbar.

Das Syndrom X beschreibt das gleichzeitige Vorhandensein von belastungsabhängiger Angina pectoris, abnormalem Belastungs-EKG und angiographisch normalen Koronararterien, wobei diese Konstellation wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männern anzutreffen ist. Als Ursache liegt eine endotheliale Dysfunktion und wahrscheinlich auch eine verminderte vasodilatatorische Kapazität der Mikrozirkulation zugrunde, wobei die Langzeitprognose des Syndroms X exzellent ist.

Belastungsuntersuchung

Während das Belastungs-EKG bei Frauen von begrenztem Wert ist und mit einer höheren Rate falsch positiver Befunde (38–67 %) assoziiert ist (Abb. 1), stehen als Alternativen das Belastungsszintigramm [14, 15] sowie das Belastungsechokardiogramm zur Verfügung [16, 17]. Während ein normales Belastungs-EKG eine KHK relativ zuverlässig ausschließt, bedeutet das Vorhandensein pathologischer Befunde nicht zwangsläufig das Vorliegen einer signifikanten koronaren Herzerkrankung. Die geschlechtsspezifischen Metaanalysen zum Belastungs-EKG konkludieren ebenfalls eine geringere Spezifität und Sensitivität der Methode bei Frauen als bei Männern.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anwendung von Koronarangiographien und Interventionen

Während Ende der 1980er Jahre die Wahrscheinlichkeit, einer Koronarangiographie zugeführt zu werden, für einen Mann etwa 6fach höher war [18–20], haben sich diese geschlechts-

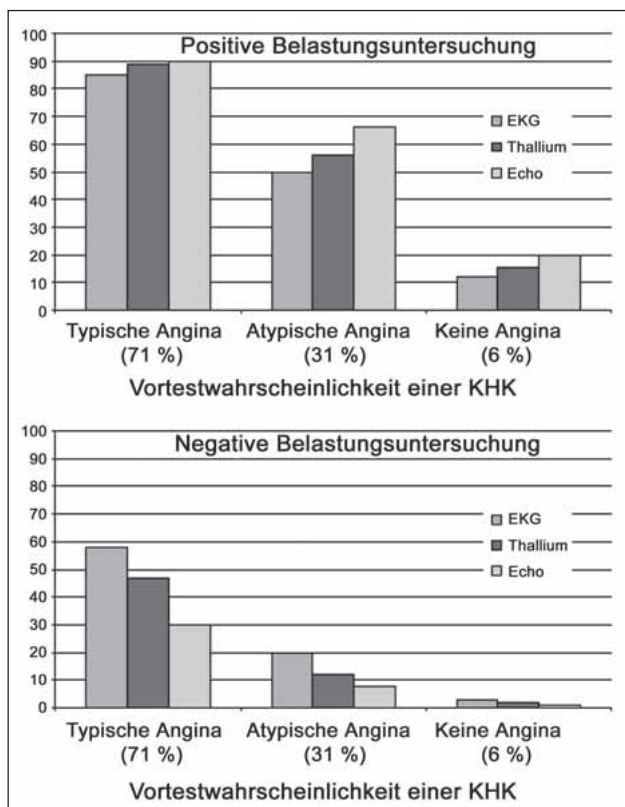


Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit einer KHK bei einer 55-jährigen Frau in Abhängigkeit von Vorstewahrscheinlichkeit, Art der Angina und Belastungsuntersuchung (mod. nach [15])

spezifischen Unterschiede in den letzten Jahren reduziert, aber noch keineswegs angeglichen. Mögliche Erklärungen für diesen Umstand sind einerseits die unterschiedliche Perzeption, andererseits möglicherweise mehr Zurückhaltung gegenüber dem höheren Alter und den vermehrten Begleiterkrankungen der Frau zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der KHK. Nach der diagnostischen Herzkatheter-Untersuchungen ist der Anteil an Revaskularisationen bei Frauen und Männern jedoch gleich [21, 22]. Bezüglich Erfolgs- und Komplikationsraten der perkutanen Intervention bestehen in den großen Studien keine Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Hinblick auf den angiographischen Erfolg, wohl jedoch hinsichtlich der Mortalität. Nach statistischer Korrektur des Lebensalters, der Risikofaktoren, der stattgehabten Infarkte und der instabilen Angina pectoris hatte das Geschlecht jedoch keinen signifikanten unabhängigen Effekt auf die KH-Mortalität.

■ Der akute Myokardinfarkt

Hier gilt im Prinzip dasselbe wie bei stabiler Angina pectoris, nur etwa 25 % aller Frauen weisen eine typische Beschwerdesymptomatik, wie substernaler Druck, Ausstrahlung in den linken Arm oder Hals, Schweißausbruch und Übelkeit auf, bei einem Großteil der Frauen ist diese Symptomatik mehr oder weniger deutlich different.

Bezüglich therapeutischer Maßnahmen ist relevant, daß sehr viele Studien, besonders in der Vergangenheit, ausschließlich oder vorwiegend an Männern durchgeführt wurden, sodaß nicht immer mit Sicherheit dieselben Schlußfolgerungen auf Frauen übertragen werden können. Im Hinblick auf thrombolytische Therapie besteht aus der vorliegenden Datenlage kein sicherer geschlechtsspezifischer Unterschied in der Wirksamkeit aller Thrombolytika [23] (Abb. 2). Aus Daten, die primäre PTCA betreffend, findet sich etwa in der PAMI-I-Studie, die bekanntlich die Thrombolysetherapie mit der primären PTCA im akuten Infarkt verglich, eine 3,3fach höhere Krankenhaussterblichkeit für Frauen gegenüber Männern (Tab. 1). Die erhöhte Letalität geht dabei ausschließlich zu Lasten der mit t-PA behandelten Patientinnen, in der PTCA-Gruppe hingegen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern in der Krankenhaussterblichkeit. Neben der

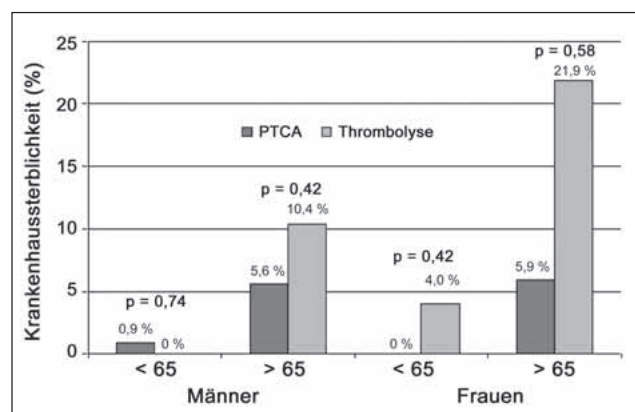


Abbildung 2: Krankenhaussterblichkeit nach thrombolytischer Therapie oder primärer PTCA (mod. nach [Stone GW, Grines CI, Browne KF, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1995; 75])

eindeutig verbesserten Prognose hatten Frauen in der PTCA-Gruppe auch weniger schwerwiegende Komplikationen. Damit gilt, daß bei der Frau, vor allem bei der älteren Frau mit Hypertonie und Diabetes mellitus, die primäre PTCA der Thrombolyse-Therapie beim akuten Infarkt überlegen ist.

Bezüglich medikamentöser Therapie im akuten Infarkt liegen nur wenige geschlechtsspezifische Analysen vor. In den drei großen Betablocker-Studien wurde festgestellt, daß Betablocker zum Zeitpunkt des Infarkts bei Frauen zu einer größeren Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit führen als bei Männern. Für ACE-Hemmer gilt, daß der Benefit dieser Therapie bei Frauen offenbar geringer ausgeprägt ist als bei Männern. So fand sich etwa in der SAVE-Studie eine Reduktion der kardiovaskulären Letalität und Morbidität von nur 4 % im Gegensatz zu Männern mit einer Reduktion von 28 %. Die unterschiedliche Reaktion auf ACE-Hemmer zwischen Männern und Frauen erklärt sich möglicherweise durch Geschlechtsunterschiede im Renin-Angiotensin-System, bekanntlich korrelieren Renin-Blutspiegel umgekehrt proportional mit Estradiol-Spiegeln.

Wichtig ist zu berücksichtigen, daß Frauen eine höhere Inzidenz an Komplikationen nach Myokardinfarkt, wie kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Re-Infarkt oder das Auftreten peripherer Blutungen, haben.

Der Unterschied in der Früh- und Spätletalität des akuten Infarkts zwischen Mann und Frau, nämlich die deutlich erhöhte Sterblichkeit, kann aus der Analyse vieler Studien, insbesondere einer großen Metaanalyse von insgesamt 27 Stu-

dien, dem höheren Alter, der größeren Anzahl von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zugeschuldet werden. Dennoch bleibt die Tatsache bestehen, daß Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr eine höhere KH-Sterblichkeit aufweisen als Männer (17 % vs. 11 %). Der hohen Letalität des Infarkts bei jungen Frauen liegt möglicherweise eine unterschiedliche Pathophysiologie im Gegensatz zur klassischen Arteriosklerose zugrunde. Bekanntlich weisen koronare Plaques bei jungen Frauen einen hohen Lipidgehalt und eine wenig fibröse Kapsel sowie einen Reichtum an Makrophagen auf. Diese Eigenschaften begünstigen eine Instabilität der Plaques und deren Ruptur. Damit im Einklang ist auch die Tatsache, daß junge Frauen bei Myokardinfarkt angiographisch oft keine hochgradigen Stenosen aufweisen.

■ Chirurgische Revaskularisation

Die Krankenhaussterblichkeit nach Bypass-OP ist bei Frauen weiterhin nahezu doppelt so hoch wie bei Männern (Abb. 3), wobei vor allen Dingen das höhere Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation sowie die höhere Inzidenz an Risikofaktoren, insbesondere des Diabetes mellitus, hauptverantwortlich sind. Darüber hinaus ist mit Sicherheit die Tatsache relevant, daß Frauen häufiger notfallsmäßig operiert werden, was häufig vermieden werden könnte, wenn Frauen früher als bisher im Hinblick auf ihre koronare Herzerkrankung diagnostiziert werden würden. Dies gilt auch wieder im besonderen Maße für jüngere Frauen, bei denen sowohl die eigene Perzeption, aber auch die der medizinischen Umgebung die Diagnosestellung „koronare Herzerkrankung“ nicht mit der nötigen Konsequenz betreibt [24, 25].

Nach erfolgreicher Operation und trotz höherer perioperativer Komplikationen und verminderter Anwendung arterieller Conduits haben Frauen eine exzellente Langzeitprognose. Angesichts des höheren Lebensalters und der höheren Anzahl von Begleiterkrankungen, ist die Langzeitprognose der Frauen jener der Männer sogar geringfügig überlegen.

■ Hormonersatztherapie

Das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung vor der Menopause stellt nach wie vor eine Ausnahme dar, nach der Menopause, also dem Zeitpunkt der Reduktion der ovariellen Hormonproduktion, steigt jedoch das Risiko mit zunehmendem Alter kontinuierlich an.

Bei jungen Frauen unter 35 Jahren mit vorzeitiger oder chirurgisch induzierter Menopause und fehlender Hormonsubstitution ist das Risiko für eine koronare Herzerkrankung um das Doppelte erhöht.

Potentiell positive biologische Wirkungen der Hormonsubstitution beinhalten im wesentlichen drei Angriffspunkte: Der günstige metabolische Angriffspunkt inkludiert eine Reduktion des Gesamtcholesterins, des LDLs, des Lipoproteins (a) sowie des Homocysteins, während HDL und Insulin-Sensitivität erhöht werden. Zweiter Angriffspunkt ist die Koagulation mit Erniedrigung des Fibrinogens, des PAI-1 sowie der Thrombozytenaggregation und Erhöhung von Plasminogen und Fibrinolyse, während drittens im vaskulären Angriffs-

Tabelle 1: Mortalität (ohne stat. Berücksichtigung von Alter, Risikofaktoren und angiographischen Befunden) nach thrombolytischer Therapie (mod. nach [Lohe E, Koronare Herzkrankheit bei Frauen – Prävention, Diagnostik, Therapie. Springer, Berlin, 2002; 110])

Studie	Follow-up	Therapie	Mortalität	
			Frauen (%)	Männer (%)
GISSI-1	3 Wochen	SK	18,5	8,8
	1 Jahr	SK	28,3	14,5
ISIS-2	5 Wochen	SK	13,3	7,9
ASSET	4 Wochen	rt-PA	8,6	6,8
GUSTO	4 Wochen	SK	11,5	5,9
	4 Wochen	rt-PA	10,2	5,0

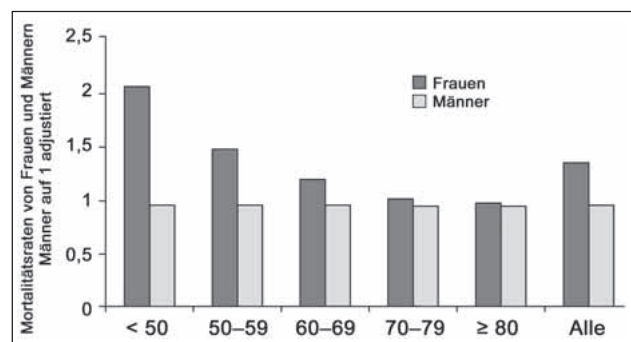


Abbildung 3: Erhöhte Frühsterblichkeit nach Bypassoperationen (mod. nach [DHZB-Bericht, Cardio News 2003; Nr. 9])

punkt positive Wirkungen auf die Vasodilatation, das Stickstoffmonoxid, das Prostazyklin sowie Thromboxan-A-Spiegel und Abnahme der LDL-Oxidation sowie Proliferation der glatten Gefäßmuskulzellen beschrieben sind [26–28].

Neben diesen biologischen Wirkungen haben seit Beginn der 1990er Jahre zum Teil sehr groß angelegte Beobachtungsstudien den Schluß nahegelegt, daß die Hormonsubstitution als Primärprävention das Risiko der koronaren Herzerkrankung um 35–50 % herabsetzt [29, 30]. Diese zum Teil beeindruckenden Ergebnisse, die den Vorteil der Hormonersatztherapie herausstreichen, wurden in der Folge relativiert, als man diesen Beobachtungsstudien die Gefahr einer „selection bias artifact“ nachsagte, im Sinne, daß Frauen unter Hormonersatztherapie insgesamt einen gesünderen Lebensstil pflegen und verlässlich in der Medikamentencompliance sind. Von den 33 relevanten Beobachtungsstudien waren 32 nicht randomisiert und nur 14 prospektiv [31, 32].

Die potentiellen biologischen Wirkungen der Hormone sowie die epidemiologischen Daten, die einen positiven Effekt der Hormonersatztherapie aufwiesen, haben schließlich dazu geführt, die Hormonsubstitution als Sekundärprävention zu etablieren. Die erste randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, die HERS-Studie („Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study“), wurde 1998 veröffentlicht und kam zum Schluß, daß bei über 2700 Frauen mit dokumentierter koronarer Herzerkrankung und einem mittleren Lebensalter von 67 Jahren bei dem Endpunkt „kardiales Ereignis (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt)“ kein Unterschied zwischen der hormon- bzw. placebobehandelten Patientinnengruppe bestand. Die CARS- (Coumadin Aspirin Reinfarction Study) Substudie untersuchte den Einfluß der Hormonersatztherapie bei Patientinnen nach Infarkt und fand einerseits eine höhere Inzidenz von in der Folge auftretender instabiler Angina pectoris bei Frauen unter Hormonersatztherapie im Vergleich zu Frauen, die niemals Ersatztherapie erhalten hatten.

Als Folge dieser zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse wurde schließlich die sehr groß angelegte Women's Health Initiative (WHI) gestartet, deren erste Ergebnisse 2002 publiziert wurden. Es war dies die erste, große, primäre Präventionsstudie an über 16.000 postmenopausalen Frauen im Vergleich zwischen Estrogen-Gestagen gegen Placebo. Endpunkt dieser Studie war ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Tod durch KHK. Die geplante Dauer der Studie sollte über 8 Jahre betragen, sie wurde aber nach knapp 5 Jahren abgebrochen, da der erwartete Benefit der Hormonersatztherapie durch einen ungünstigeren Verlauf im Vergleich zur placebobehandelten Gruppe übertroffen wurde. Die Kombinationsgabe aus Estrogen und Gestagen war mit einem Risikoverhältnis für koronare Herzerkrankung von 1,24 assoziiert, wobei das erhöhte Risiko im ersten Therapiejahr am offensichtlichsten war. Mehrere Subanalysen folgten, die Tendenz dieser ersten Ergebnisse blieb jedoch unbestritten, sodaß diese Studie zu einem Paradigmenwechsel in der Vorstellung der protektiven Wirkung von Hormonersatztherapie im Hinblick auf KHK-Prävention führte. Entsprechend wurden auch die Empfehlungen der nationalen und internationalen kardiologischen Gesellschaften geändert, die derzeit keine Indikation für die

Hormonersatztherapien in der primären Prävention der KHK bei postmenopausalen Frauen sehen.

Literatur:

1. Khaw KT. Epidemiology of coronary heart disease in women. In: Julian DG, Wenger NK (eds). Women and heart disease. Dunitz, London, 1999; 7–20.
2. Fried LP, Becker DM. Smoking and cardiovascular disease. In: Douglas PS (ed). Cardiovascular health and disease in women. Saunders, Philadelphia, 1993; 217ff.
3. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples A, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein a detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 1688.
4. Coleman MP, Key TJA, Wang EY, Hermon C, Fentiman IS, Allen DS, Jarvis M, Pike MC, Sanders TA. A prospective study of obesity, lipids, apolipoproteins and ischemic heart disease in women. *Atherosclerosis* 1992; 92: 177–85.
5. Denke MA. Primary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Med* 1999; 107 (2A): 48S.
6. Howard BV, Cowan LD, Haffner SM. Women, diabetes, lipoproteins, and the risk for coronary heart disease. In: Forte TM (ed). Hormonal, metabolic, and cellular influences on cardiovascular disease in women. Futura Publishing Company, Armonk/NY, 1997; 262ff.
7. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol* 1996; 44: 277–84.
8. Hayes SN, Taler SJ. Hypertension in women: current understanding of gender differences. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 157ff.
9. Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, Mink PJ, Anderson KE, Sellers TA. Physical activity and mortality in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1287–92.
10. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999; 341: 650–8.
11. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg. Guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 1999; 99: 2480–4.
12. Ridker PM, Buring JE, Shij J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–3.
13. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43.
14. Hansen CL, Crabbe D, Rubin S. Lower diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging in women: an effect of smaller chamber size. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1214–9.
15. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary arteries disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83: 660.
16. Alexander KP, Shaw LJ, DeLong ER, Mark DB, Petterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1657.
17. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnostics of coronary artery disease in women. *Circulation* 1989; 80: 87–98.
18. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 221–5.
19. Redberg RF. Diagnostic testing for coronary artery disease in women and gender differences in referral for revascularization. *Cardiol Clin* 1998; 16: 67–77.
20. Weintraub WS, Kosinski AS, Wenger NK. Is there a bias against performing coronary revascularization in women? *Am J Cardiol* 1996; 78: 1154–60.
21. BARI-Studie. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 217–25.
22. Bell MR, Berger PB, Holmes DR Jr, Mullany CJ, Bailey KR, Gersh BJ. Referral for coronary artery revascularization procedures after diagnostic coronary angiography: evidence for gender bias? *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1650–5.
23. Becker RC, Terrin M, Ross R, Knatterud GL, Desvigne-Nickens P, Gore JM, Braunwald E. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI-II) Investigators. *Ann Intern Med* 1994; 120: 638–45.
24. Christakis G, Weisel R, Buth K, Fremes SE, Rao V, Panagiotopoulos KP, Ivanov J, Goldman BS, David TE. Is body size the cause for poor outcomes of coronary artery bypass operations in women? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1344–58.
25. Douglas JS Jr, King SB III, Jones EL, Craver JM, Bradford JM, Hatcher CR Jr. Reduced efficacy of coronary bypass surgery in women. *Circulation* 1981; 64: 1111–6.
26. Gilligan DM, Quyyumi AA, Connor RO III. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2541–51.
27. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–61.
28. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801.
29. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
30. Herrington DM, Bebooussin KB, 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.
31. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy, and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1988; 313: 1044–9.
32. 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.

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](#)