Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Die Therapie der Hypercholesterinämie bei Frauen - Diät, Hormone und Statine

Eber B, Weber T

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2001; 8 (7-8), 299-305

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft

Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

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,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

B. Eber, Th. Weber

Die Therapie der Hypercholesterinämie bei Frauen – Diät, Hormone und Statine

Treatment of high cholesterol in women – diet, hormones and statins

Summary

Given available data, it seems reasonable to treat men and women with coronary artery disease (CAD) and elevated cholesterol with diet and – if necessary – with HMG-CoA-reductase-inhibitors for secondary prophylaxis. Although there are less data in women than in men, the benefit of statin treatment is the same in both sexes. Recent clinical trials results do not support the use of hormone replacement therapy for secondary prophylaxis of CAD. Regarding cholesterol reduction in primary prevention, premenopausal women are on average at substantially less risk for developing premature CAD than are men of the same age and therefore the threshold of LDL-cholesterol for instituting drug therapy should probably be higher for premenopausal women than for men. Nevertheless, in high-risk women such as those with diabetes mellitus or strong family histories of premature CAD, it is appropriate to consider more aggressive therapy. The probability of developing CAD in postmenopausal women is much higher, and statin treatment for cholesterol reduction should be considered for high-risk persons.

Zusammenfassung

Auf Basis der vorliegenden Studiendaten sind HMG-CoA-Reduktase-Hemmer („Statine“) derzeit bei beiden Geschlechtern als Medikamente der Wahl in der Sekundärprophylaxe der KHK bei Hypercholesterinämie und unzureichendem Diäterfolg anzusehen [1]. Trotz der schlechteren Datenlage als bei Männern kann als gesichert gelten, daß Statine in diesem Einsatzgebiet bei Frauen sehr gut wirksam sind. Im Gegensatz dazu weisen rezente Studien der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen in dieser Indikation keinen Platz zu. In der Primärprophylaxe besteht bei prämenopausalen Frauen nur in Ausnahmefällen (Hochrisikopatientinnen mit mehreren Risikofaktoren, insbesondere Diabetes mellitus) die Indikation zur Statin-Therapie. Bei postmenopausalen Frauen nähert sich das koronare Risiko dem der Männer an, eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer soll bei entsprechend hohem Risiko eines künftigen kardialen Ereignisses begonnen werden.

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die wichtigste singuläre Todesursache bei Frauen in den USA [2], aber auch in Österreich [3]. Es wurde geschätzt, daß – im Gegensatz zur Meinung in der Bevölkerung – eine von 2 Frauen an kardiovaskulären Erkrankungen (im wesentlichen Herzerkrankungen und Schlaganfall) verstirbt, aber nur eine von 25 Frauen an Brustkrebs [4]. Aufgrund der relativen Zunahme des Anteils älterer Menschen in der Bevölkerung ist es in den letzten Jahren sogar zu einer absoluten Zunahme an kardiovaskulären Todesfällen bei Frauen gekommen [4]. Das Risiko, an der KHK zu versterben, ist bei Frauen zwar vor der Menopause gering [5] und auch danach altersabhängig geringer als bei Männern (es entspricht dann dem von 10 Jahre älteren Männern), aber durch die höhere Lebenserwartung der Frauen entspricht die Absolutzahl an koronaren Todesfällen bei Frauen beinahe jener der Männer [4, 5]. Insgesamt haben Frauen mit KHK eine schlechtere Prognose als Männer, was zwar durch höheres Alter, vermehrte Risikofaktoren und – früher – verminderte Inanspruchnahme von Interventionen und Operationen erklärt werden kann, aber letztlich als Faktum doch bestehenbleibt [6].

Die wesentlichen modifizierbaren **Risikofaktoren** für KHK sind Dyslipidämie, Zigarettenrauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsarmut und falsche Ernährung [6]. Davon betreffen die meisten beide Geschlechter gleich, lediglich hinsichtlich Dyslipidämie und Diabetes konnten relevante Geschlechtsunterschiede gefunden werden:

1. Hyperlipidämie, Dyslipidämie

Eine Erhöhung des **Gesamtcholesterins** und des **LDL-Cholesterins** ist bei beiden Geschlechtern ein Risikofaktor für KHK [6]. Bei Frauen besteht eine positive Korrelation zwischen Gesamtcholesterinspiegel und koronarer Mortalität [7]. Laut einer Metaanalyse können diese Lipide die KHK-Mortalität bei Frauen < 65 Jahren gut vorhersagen, nicht aber bei älteren Frauen [8]. Ein niedriger **HDL-Cholesterinspiegel** war dagegen bei jüngeren und bei älteren Frauen ein Risikofaktor für KHK [9], er war bei Frauen ein stärkerer Prädiktor der koronaren Mortalität als bei Männern. So bedeutet eine Verminderung des HDL-Cholesterins um 1 mg/dl bei Frauen eine Zunahme des KHK-Risikos um 3–4 %, bei Männern um 2 % [10]. Auch bei hohem (also koronarprotektivem) HDL-Spiegel (> 60 mg/dl) können Myokardinfarkte auftreten – in der HERS-Population (postmenopausale Frauen mit etablierter KHK) bei 20 % der Frauen [11] – dann aber in höherem Lebensalter und mit möglicherweise benignerem Langzeitverlauf. Aufgrund der bei Frauen grundsätzlich höheren HDL-Spiegel als bei Männern sowie obiger Beobachtung wurde vorgeschlagen, den Grenzwert für HDL, ab dem eine koronarprotektive Wirkung zu erwarten ist,

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Kardiologie: http://www.kup.at/kardiologie

bei Frauen ebenso wie bei Männern als 85. Perzentile der Bevölkerungswerte zu definieren, was bei Männern dem bekannten Wert von 60 mg/dl entspricht, bei Frauen aber 70 mg/dl. Hinsichtlich der Rolle der **Triglyzeride** [12] wird aus Observationsstudien abgeleitet, daß sie bei Frauen und älteren Patienten (in der Mehrzahl eben Frauen) eine wichtigere Rolle als bei jüngeren Patienten und Männern spielen [13]. Besonders die häufige Kombination mit einem niedrigen HDL-Cholesterin sowie die Tatsache, daß beide oft Ausdruck des sog. metabolischen Syndroms sind, erhöhen das koronare Risiko stark [5]. Ein weiterer wichtiger, von den anderen unabhängiger Risikofaktor ist bei prä- und postmenopausalen Frauen bis 65 Jahre eine Erhöhung des **Lipoprotein (a)** [14].

40 % der Frauen über 55 Jahre haben ein erhöhtes Serumcholesterin [15]. Die Gelegenheit zu einer präventiven Beratung über Ernährung, Gewichtsreduktion und Lebensstil wird zumindest in den USA von Ärzten seltener bei Frauen als bei Männern ergriffen [16]. Dies gilt auch in der Sekundärprävention: Die Frauen mit vorbestehender KHK, die in die HERS-Studie [17] eingeschlossen wurden, hatten nur zu 10 % ideale LDL-Cholesterinwerte (< 100 mg/dl).

2. Diabetes mellitus

ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor und erhöht das KHK-Risiko bei Frauen um das 3- bis 7fache, bei Männern „nur" um das 2- bis 3fache [18]. Die Ursache des Unterschiedes dürfte ein besonders ungünstiger Effekt auf die Lipide und den Blutdruck bei Frauen sein [18, 19]. Prophylaktischen Aspekten (Diät, regelmäßige körperliche Bewegung etc.) sollte besonderes Augenmerk geschenkt werden. Dazu im Gegensatz steht allerdings die Tatsache, daß es seit den frühen 80er Jahren zu einer Zunahme der Adipositas in der Bevölkerung aufgrund einer Zunahme des Verzehrs an raffinierten Kohlenhydraten gekommen ist [20, 21].

Indikationen für Cholesterinsenkung

Die Indikation für cholesterinsenkende Maßnahmen besteht bei Personen mit erhöhtem Risiko für künftige koronare Ereignisse. Dies wurde in den US-amerikanischen Richtlinien [22] einerseits nach dem LDL-Cholesterinspiegel, andererseits nach dem Vorliegen der wichtigsten koronaren Risikofaktoren (Primärprophylaxe) oder einer bereits manifesten KHK (Sekundärprophylaxe) aufgeschlüsselt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Indikationen zur Cholesterinsenkung nach NCEP-Richtlinien [22]

Risikokategorie	LDL-Ziel	Diät Beginn ab LDL-Cholesterin	Zusätzlich Medikament Beginn ab LDL-Cholesterin
Keine KHK, < 2 RF	< 160 mg/dl	> 160 mg/dl	> 190 mg/dl
Keine KHK, ≥ 2 RF	< 130 mg/dl	> 130 mg/dl	> 160 mg/dl
KHK	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl	> 130 mg/dl

Risikofaktoren (RF): Männer > 45 J / Frauen > 55 J oder postmenopausal; Familienanamnese einer prämaturen KHK (Vater < 55 J, Mutter < 65 J); Rauchen; Hypertonie; Diabetes mellitus; HDL-Cholesterin < 35 mg/dl; HDL-Cholesterin > 60 mg/dl ist ein protektiver Faktor, d. h. ein anderer RF kann abgezogen werden.

+ Die österreichische und die amerikanische Diabetesgesellschaft empfehlen grundsätzlich einen LDL-Zielwert von < 100–115 mg/dl beim Diabetiker.

+ Bei prämenopausalen Frauen ist eine medikamentöse Lipidsenkung nur in Ausnahmefällen (z. B. multiple RF inklusive Diabetes, starke LDL-Erhöhung, d. h. > 20 mg/dl) angezeigt.

Die Rolle der Diät

Diät ist ein integraler Faktor im Management des Gesamtrisikos eines Patienten [23]. Zur Prophylaxe/Therapie der Hyperlipidämie sollte der Anteil von Fett max. 30 % an den Gesamtkalorien betragen, davon max. 1/3 bzw. 1/4 gesättigte Fettsäuren, und die Gesamtmenge an Nahrungscholesterin weniger als 300 bzw. 200 mg/Tag. Dies entspricht der sog. Stufe-1- bzw. -2-Diät der US-amerikanischen NCEP-Richtlinien. Dafür sollten vermehrt frisches Obst, Gemüse und Getreideprodukte konsumiert werden, wodurch Nahrungsfett durch komplexe Kohlenhydrate ersetzt wird. Interessanterweise ist der wesentlichste Punkt die Reduktion der gesättigten Fettsäuren, die diätetische Cholesterinaufnahme hat auf den Plasmaspiegel einen untergeordneten Einfluß.

Durch strikte Diät in Verbindung mit einem Trainingsprogramm kann eine deutliche Senkung des LDL-Spiegels erreicht werden [24], die in ihrem Ausmaß durchaus derjenigen durch ein Statin entspricht. In einer rezenten Studie war das Ansprechen des LDL-Cholesterins bei beiden Geschlechtern gleich gut [25], das HDL-Cholesterin sank bei Frauen aber stärker (um 6–7 %) als bei Männern (um 1–3 %) ab. Nach Daten aus der Nurses Health Study [20] dürfte ein Teil der Abnahme der KHK-Inzidenz bei Frauen in den letzten 20 Jahren durch Verbesserungen der Ernährung (im Sinne obiger Empfehlungen) zu erklären sein. Über die reine Diät hinausgehend zeigte eine andere Analyse aus dieser Studie [26] noch eindrucksvoller, daß 82 % der koronaren Ereignisse bei Frauen durch das Fehlen eines gesunden Lebensstils (Nichtrauchen, kein

Übergewicht, ausreichend Bewegung, gesunde Diät) erklärt werden können.

Die Rolle der Hormonersatztherapie (HRT)

Bei postmenopausalen Frauen kommt es, zumindest zum Teil aufgrund des Absinkens des endogenen Estrogenspiegels, zu einem Anstieg des LDL-Cholesterins und zu einem Absinken des HDL-Cholesterins [27, 28]. Observationsstudien, unter anderen die große Nurses Health Study [29], und Metaanalysen davon hatten in den frühen 90er Jahren eine 30–50%ige Reduktion des KHK-Risikos [30] und eine etwas geringere Reduktion des Schlaganfallrisikos [31] durch postmenopausale HRT (mit Estrogen alleine) gezeigt. Als Mechanismus wurde neben günstigen Effekten hinsichtlich Vasotonus, Gerinnung, Insulinsensitivität und antioxidativer Fähigkeiten vor allem eine Verbesserung des Lipidprofils betont. Durch konjugierte Estrogene (besonders bei oraler, weniger bei transdermaler Applikation [32, 33]) kommt es zu einer Verminderung des Gesamtcholesterins um etwa 14 %, des LDL-Cholesterins um 15 bis 24 %, des Lp(a) um 20 bis 27 % sowie zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins um 7 bis 16 % [34–36]. Als potentieller Nachteil der HRT muß eine Erhöhung des Triglyzeridspiegels um 10–29 % [34] angeführt werden. Trotz dieser meßbaren Veränderungen wäre es denkbar, daß die günstigen klinischen Effekte durch einen Selektionsbias in den oben genannten Studien vorgetäuscht wurden (Frauen, die HRT einnehmen, sind *a priori* gesünder, haben weniger Risikofaktoren und eine höhere soziale Stellung), wofür das Ergebnis der „Healthy Women's Study" spricht [37]. Durch die Kombination von Estrogen mit Progesteron werden einige günstige Stoffwechseleffekte von Estrogen abgeschwächt, z. B. geringerer HDL-Anstieg in der „Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention" (PEPI)-Studie [38], in einigen Studien [39] war der klinische Nutzen aber gleich groß wie durch die reine Estrogentherapie.

Im Gegensatz zu den Observationsstudien zeigte eine gepoolte Analyse einiger kleiner, randomisierter Studien [40] ein etwas erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch die HRT. Eine angiographische Studie [41] zeigte keinen Vorteil einer über 3jährigen HRT auf die Entwicklung neuer oder die Progression bekannter Koronarplaques. Die Heart and Estrogen/Progestin Replacement-Studie (HERS) [42] war die erste groß angelegte Multicenterstudie, die prospektiv die Rolle der HRT (0,625 mg konjugierte Estrogene plus 2,5 mg Medroxyprogesteronazetat pro Tag oder Placebo) bei postmenopausalen Frauen in der Sekundärprophylaxe bei bekannter KHK überprüfte. Im Gegensatz zu den Beobachtungsstudien fand sich nach durchschnittlich 4,1 Jahren kein Vorteil in den primären Endpunkten koronarer Tod und nichttödlicher Myokardinfarkt. Überraschenderweise traten im ersten Jahr in der Verumgruppe und in den Jahren 4 und 5 in der Placebogruppe mehr kardiovaskuläre Ereignisse auf, wobei als mögliche Ursache des frühen Nachteils der Hormonbehandlung ein prokoagulatorischer Effekt, als Ursache des späteren Vorteils ein antiatherosklerotischer Effekt angenommen wurde; auch die Progesteron-Komponente wurde angeschuldigt, die vorteilhaften Wirkungen von Estrogen abzuschwächen. Ein weiterer nachteiliger Mechanismus der HRT könnte ein proinflammatorischer Effekt (mit potentiell akzelerierter Atherosklerose und Plaquedestabilisierung) sein, wie jüngst in der PEPI-Studie nachgewiesen [43]. Insgesamt muß jedenfalls festgehalten werden, daß derzeit von kardiologischer Seite her keine Indikation zur Einleitung einer HRT zur Sekundärprophylaxe bei KHK besteht [1].

In der Primärprävention ist die HRT bei postmenopausalen Frauen mit milder Hypercholesterinämie und einer Indikation zur medikamentösen Lipidsenkung nach den letzten Empfehlungen des NCEP, die aber aus dem Jahr 1993 stammen, durchaus zu überlegen. Ein neuerer Artikel [44] verweist allerdings – zu Recht – darauf, daß auch in dieser Indikation kein durch klinische Endpunktdaten gesicherter kardiovaskulärer Vorteil besteht. Weiteren Aufschluß wird die „Women's Health Initiative" (WHI)-Studie bringen, die 2006 enden soll.

Aufgrund unzureichender Daten können auch Phytoestrogene und selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie z. B. Raloxifen derzeit nicht zur Prävention der KHK empfohlen werden [1]. Dessen Rolle wird derzeit in der RUTH-Studie (Raloxifen Use for The Heart) geprüft [45].

Die Rolle der Statine

Aufgrund der guten Wirkung, der Nebenwirkungsarmut und nicht zuletzt der überzeugenden Ergebnisse der Statin-Trials kommt diese Substanzklasse bei der überwiegenden Patientenzahl als erste medikamentöse Option zur Anwendung [46]. Die Gesamtzahl der in prospektiv-randomisierten Studien untersuchten Frauen ist aber weitaus geringer als die der Männer.

a) Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Statin-Wirkung?

Statine beeinflussen die Plasmalipidspiegel bei Frauen zumindest gleich gut wie bei Männern (Tabelle 2), einzelne Substanzen (Cerivastatin) führen sogar zu einer stärkeren LDL-Senkung bei Frauen.

b) Statin-Studien zur Primärprophylaxe der KHK

In der Primärprophylaxe richtet sich die Indikation für lipidsenkende

Tabelle 2: Lipid-Wirkungen der Statine nach Geschlechtern

	AFCAPS/TexCAPS [47]	4S [48]	CARE [49]	Ose et al. [50]
Substanz	Lovastatin vs Placebo	Simvastatin vs Placebo	Pravastatin vs Placebo	Cerivastatin 0,4 vs Cerivastatin 0,2
Indikation	Primärprävention	Sekundärprävention bei etablierter KHK	Sekundärprävention nach MCI	Wirksamkeitsstudie
Dauer der Intervention	5,2 Jahre	5,4 Jahre	5 Jahre	24 Wochen
Zahl der Frauen/Männer	997/5608	827/3617	576/3583	102/200
Frauenanteil %	15	18,6	13,8	34
Basis-Chol. F/M	221 Gesamtkollektiv	230/223	215/208	272/257
Basis-LDL F/M	150 Gesamtkollektiv	188/187	140/139	185/176
Basis-HDL F/M	40/36	53/44	45/38	60/51
Basis-TG F/M	158 Gesamtkollektiv	129/136	154/156	138/152
Alter F/M	57–58/62–63	60,5/58,2	61/58	60/55
Menopausenstatus	Alle postmenop.	Alle postmenop.	Alle postmenop.	
ERT %	27,5–31	3,7	10	Keine Angaben
Senkung Chol. % F/M	13,1/17,6	26,4/25,1	20/19	Keine Angaben
Senkung LDL % F/M	22,6/24	37,4/34,0	28/28	44,4/37,0 (Cerivastatin 0,4 mg)
Erhöhung HDL % F/M	7,5/8	7,2/6,9	4/5	Keine Angaben
Effekt TG % F/M	+3,2/–10,7	–15,5/–15,8	–13/–14	Keine Angaben
Vergleich F/M	Chol. gleich, TG bei F gesteigert	Effekte bei Frauen nicht signifikant stärker	Praktisch gleich	LDL-Senkung bei bei Frauen stärker ($p < 0,046$)

Maßnahmen nach der Wahrscheinlichkeit künftiger kardiovaskulärer Ereignisse. Da das erste „Ereignis" gerade bei Frauen oft mit dem Tod [4] oder einer schweren Behinderung endet, sollte hier eine sorgfältige, individuelle Risikoeinschätzung vorgenommen werden. In der AFCAPS/TexCAPS-Studie [47] fand sich eine (aufgrund der kleineren Fallzahl statistisch nur grenzwertig signifikante) 46%ige Reduktion des primären Endpunktes (tödlicher oder nichttödlicher MCI, instabile AP, plötzlicher Herztod) bei Frauen durch Behandlung mit einem Statin (Lovastatin), numerisch betrachtet (aber statistisch nicht signifikant) ausgeprägter als bei Männern (37 % rel. Reduktion). Nach den letzten europäischen Richtlinien [23] besteht in der Primärprävention die Indikation für eine medikamentöse Lipidsenkung, wenn das absolute KHK-Risiko trotz adäquater diätetischer- und Lebensstilmaßnahmen 20 % in den nächsten 10 Jahren übersteigt.

c) Angiographische Regressionsstudien mit Statinen

Soweit in diesen Arbeiten Frauen inkludiert und die Ergebnisse auch geschlechtsspezifisch analysiert wurden, fand sich sowohl unter Kombinationstherapien [51] als auch unter Statin-Monotherapie [52] ein zumindest vergleichbar gutes [51] oder sogar besseres Resultat [52] bei Frauen. In der Post-CABG-Studie [53] war eine aggressive LDL-Senkung (mit Lovastatin und zusätzlich Cholestyramin bei Bedarf) bei Frauen rein numerisch betrachtet gleich vorteilhaft wie bei Männern hinsichtlich verminderter obstruktiver Veränderungen venöser Bypässe, aufgrund der geringen Frauenzahl war dies aber nicht statistisch signifikant.

d) Sekundärprophylaxe mit Statinen (Tabelle 3)

In der CARE-Studie [54] (Sekundärprävention mit Pravastatin bei Patienten mit durchschnittlichem Ausgangscholesterin) betrug die Reduktion von „major coronary events" (koronarer Tod, nichttödlicher MCI, PTCA, CABG) bei Frauen 46 % versus 20 % bei Männern (statistisch signifikant), auch die Reduktion an nichttödlichen Myokardinfarkten sowie des eigentlichen primären Endpunktes der Studie (KHK-Tod plus nichttödlicher MCI) war bei Frauen

Tabelle 3: Reduktion klinischer Endpunkte durch Statine in der Sekundärprophylaxe bei Frauen

	4S	**CARE**	**Pravastatin pooling project [58] (CARE + LIPID)**
Statin	Simvastatin	Pravastatin	Pravastatin
Indikation	Sekundärprävention bei etablierter KHK	Sekundärprävention nach MCI	Sekundärprävention nach MCI/instabiler AP
Zahl der Frauen	827	576	2092
Frauenanteil %	18,6	13,8	16
Mortalität	Relatives Risiko 1,16 (nicht signifikant wegen zu geringer Zahl)	Keine Angaben	Keine Angaben
Major Coronary Events (MCE)	MCE (1) relatives Risiko 0,66	MCE (2) relatives Risiko 0,54	MCE (2) relatives Risiko 0,73
Signifikanz zu Placebo	p = 0,01	p = 0,001	p = 0,001
Vergleich zu Männern	Genau gleich	M : 0,80, d. h. Frauen signifikant besser	M : 0,79 Unterschied zu Frauen nicht signifikant
Nichttödlicher MCI	Relatives Risiko 0,64	Relatives Risiko 0,49	
Signifikanz zu Placebo	p = 0,01	p = 0,028	
Vergleich zu Männern	M : 0,68	M : 0,82	
Revaskularisierungen	Relative Reduktion 0,51	Relatives Risiko 0,47	
Signifikanz zu Placebo	p = 0,01	p = 0,001	
Vergleich zu Männern	M : 0,64	M : 0,78	

1. koronarer Tod, nichttödlicher MCI, reanimierter plötzl. Herztod
2. koronarer Tod, nichttödlicher MCI, PTCA, CABG

ausgeprägter als bei Männern. In der 4S-Studie (Sekundärprävention mit Simvastatin) war der klinische Vorteil bei den weiblichen Patienten (19 % des Gesamtkollektivs) ebenso evident [55] wie bei den Männern, in einer *Post-hoc*-Analyse war die Gesamtzahl an Todesfällen sowie an koronaren Todesfällen in der Gruppe der Frauen allerdings zu gering, um statistisch eindeutige Schlüsse ziehen zu können. Signifikant blieben die Verringerung von „major coronary events" und Revaskularisationsmaßnahmen [48], wobei der klinische Benefit praktisch genau dem der Männer entsprach. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, daß Statine bei Frauen genauso gute klinische Wirkungen wie bei Männern zeigen, was in einer rezenten Metaanalyse der großen Statin-Trials bestätigt wurde [56]. Dabei war sowohl die relative als auch die absolute Risikoreduktion hinsichtlich „major coronary events" bei beiden Geschlechtern gleich. Der Wermutstropfen des immer noch fehlenden Nachweises der Reduktion der Gesamtmortalität bei Frauen bleibt bestehen, läßt sich aber durch die zu geringe Fallzahl erklären. Anfängliche Befürchtungen einer erhöhten nichtkardialen Mortalität unter Lipidsenkern, inbesondere durch Karzinome, haben sich erfreulicherweise nicht bestätigt [56, 57].

e) Kombinationstherapie Statine plus Hormone

Im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem Statin ließ sich in einigen Studien [59–61] zeigen, daß durch die Kombination mit HRT (meist Estrogen plus MPA) Gesamt- und LDL-Cholesterin stärker absinken sowie das HDL-Cholesterin stärker ansteigt als unter Statin-Therapie alleine. Die klinische Bedeutung dieser sehr günstigen Veränderungen des Lipoproteinstoffwechsels ist – gerade im Hinblick auf obige Ausführungen hinsichtlich der HRT – unklar. Es besteht hier die dringende Notwendigkeit großer, randomisierter Studien mit klinischen Endpunkten [62].

f) Kontraindikationen

In der Schwangerschaft und in der Stillperiode sollten Statine wegen einer (nach Ergebnissen von Tierversuchen) möglichen Schädigung des Fetus bzw. Kindes nicht eingenom-

men werden. Bei ihrer Anwendung im gebärfähigen Alter muß eine adäquate Kontrazeption gewährleistet sein. In einer Studie mit 169 Patientinnen, die während der Schwangerschaft unabsichtlich Simvastatin eingenommen hatten, fanden sich mit Ausnahme einer erhöhten Rate an induzierten Aborten keine Unterschiede im Verlauf und in der Mißbildungshäufigkeit zur Allgemeinbevölkerung [63].

g) Die Rolle der Fibrate

In den größten Fibrat-Studien zur Primärprävention der KHK, WHO cooperative trial [64] und Helsinki Heart Study [65], waren Frauen exkludiert, ebenso in den wesentlichsten Untersuchungen zur Sekundärprophylaxe bei etablierter KHK [66, 67] sowie nach aortokoronarer Bypassoperation [68]. In der BIP-Studie [69] (Gemfibrozil in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterin) betrug der Frauenanteil < 10 %. Die Studie brachte keinen signifikanten Erfolg im primären Endpunkt (tödlicher + nichttödlicher MCI + plötzlicher Herztod), lediglich eine *Post-hoc*-Analyse bei Patienten mit erhöhten Triglyzeriden zeigte in diesem Endpunkt einen signifikanten Vorteil für Gemfibrozil. Geschlechtsspezifische Analysen wurden nicht publiziert. In Summe ist die Evidenz für die Anwendung von Fibraten bei Frauen gering, zumindest hinsichtlich relevanter klinischer Endpunkte.

Literatur:

1. Mosca L, Grundy SM, Debra Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg S. AHA/ACC Scientific Statement: Consensus Panel Statement Guide to Preventive Cardiology for Women. Circulation 1999; 99: 2480–4.

2. American Heart Association. 1998 Heart and Stroke Facts: Statistical Update. American Heart Association, Dallas, Tex, 1998.

3. Österreichisches Statistisches Zentralamt. Statistisches Jahrbuch für die Republik Österreich. XLIX. Jahrgang, 1998.

4. American Heart Association. 1997 Heart and Stroke Facts: Statistical Update. American Heart Association, Dallas, Tex, 1996.

5. Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. Eur Heart J 1998; Suppl A: A45–A52.

6. Mosca L, Manson JAE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1997; 96: 2468–82.

7. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. Circulation 1992; 86: 1046–60.

8. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. Ann Epidemiol 1992; 2: 161–76.

9. Buring JE, Hennekens CH, Manson JE, Rich-Edwards JW. The primary prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1995; 332: 1758–66.

10. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four prospective American studies. Circulation 1989; 79: 8–15.

11. Bittner V, Simon JA, Fong J, Blumenthal RS, Newby K, Stefanick ML. Correlates of high HDL cholesterol among women with coronary heart disease. Am Heart J 2000; 139: 288–96.

12. Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. BMJ 1993; 307: 1385–8.

13. LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. Arch Intern Med 1997; 157: 961–8.

14. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Wamala SP, Eriksson M, Belkic K, Kirkeeide R, Svane B, Ryden L. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. Circulation 1997; 95: 329–34.

15. Health United States, 1998 with socioeconomic status and health chartbook. National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md, 1998.

16. Missed opportunities in preventive counseling for cardiovascular disease: United States, 1995. Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47: 91–5.

17. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S, for the HERS Research Group. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): the HERS Research Group. JAMA 1997; 277: 1281–6.

18. Manson JE, Spelsberg A. Risk modification in the diabetic patient. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH (eds). Prevention of Myocardial Infarction. Oxford University Press, New York, NY, 1996: 241–73.

19. Knopp RH, Broyles FE, Bonet B, Walden CE. Exaggerated lipoprotein abnormalities in diabetic women as compared with diabetic men: Possible significance for atherosclerosis. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B (eds). Cardiovascular health and disease in women. LeJacq Communications, Greenwich, CT, 1993: 131–8.

20. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. N Engl J Med 2000; 343: 530–7.

21. Knopp RH, Zhu X-D, Lau J, Walden C. Sex hormones and lipid interactions: Implications for cardiovascular disease in women. Endocrinologist 1994; 4: 286–301.

22. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Second report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). Circulation 1994; 89: 1333–445.

23. Wood D, DeBacker G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J 1998; 19: 1434–503.

24. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The lifestye heart trial. Lancet 1990; 336: 129–33.

25. Walden CW, Retzlaff BM, Buck BL, Wallick S, McCann BS, Knopp RH. Lipoprotein response to the National Cholesterol Education Program Step II diet by hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 375–82.

26. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000; 343: 16–22.

27. Knopp RH, Zhu X-D, Lau J, Walden C. Sex hormones and lipid interactions. Implications for cardiovascular disease in women. Endocrinologist 1994; 4: 286–301.

28. Campos H, McNamara JR, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. J Clin Endocrin Metab 1988; 67: 30–5.

29. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willitt WC, Manson J, 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. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1992; 117: 1016–37.

31. Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy and stroke. Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 223–42.

32. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991; 325: 1196–2004.

33. Ory SJ, Field CS, Herrmann RR, Zinsmeister AR, Riggs BL. Effects of long-term transdermal administration of estradiol on serum lipids. Mayo Clin Proc 1998; 73: 735–8.

34. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337: 595–601.

35. Kim CJ, Jang HC, Cho DH, Min YK. Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipids in postmenopausal women. Arterioscler Thromb 1994; 14: 275–81.

36. Tuck CH, Holleran S, Berglund L. Hormonal regulation of lipoprotein(a) levels: effects of estrogen replacement therapy on lipoprotein(a) and acute phase reactants in postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1822–9.

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

38. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273: 199–208.

39. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willet 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.

40. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. BMJ 1997; 315: 149–53.

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 atherosclerois. N Engl J Med 2000; 343: 522–9.

42. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff 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.

43. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation 1999; 100: 717–22.

44. Blakely JA. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study revisited. Arch Intern Med 2000; 160: 2897–900.

45. Barrett-Connor E, Wenger NK, Grady D, et al. Hormone and non-hormone therapy for the maintenance of postmenopausal health: the need for randomized controlled trials of estrogen and raloxifene. J Womens Health 1998; 7: 839–47.

46. Raman B, Edelson GW. Lipid metabolism in women. Clin North Am 2000; 11: 147–71.

47. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto, AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; 279: 1615–22.

48. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg KŒ, Pedersen T, Kjekshus J, for the Scandinavian Simvastatin Study Group. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings From the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1997; 96: 4211–8.

49. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, Letterer R, Limacher M, Moye LA, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: The Cholesterol And Recurrent Events trial. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 140–6.

50. Ose L, Luurila O, Eriksson J, Olsson A, Lithell H, Widgren B. Cerivastatin gender effect: subanalyses of results from a multinational, randomised, double-blind study. Curr Med Res Opin 2000; 16: 80–7.

51. Kane JP, Malloy NJ, Ports TA, Kane JP, Malloy NJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. JAMA 1990; 264: 3007–12.

52. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Lesperance J, for the CCAIT Study Group. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. Circulation 1995; 92: 2404–10.

53. Campeau L, Hunninghake DH, Knatterud GL, White CW, Domanski M, Forman SA, Forrester JS, Geller NL, Gobel FL, Herd JA, Hoogwerf BJ, Rosenberg Y, and Post CABG Trial Investigators. Aggressive cholesterol lowering delays saphenous vein graft atherosclerosis in women, the elderly, and patients with associated risk factors. NHLBI Post Coronary Artery Bypass Graft Clinical Trial. Circulation 1999; 99: 3241–7.

54. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMD, Won CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001–9.

55. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.

56. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340–6.

57. Kjekshus J, Pedersen TR, Tobert JA. Lipid-lowering therapy for patients with and at risk of coronary disease. Curr Opin Cardiol 1996; 11: 418–27.

58. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins M, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group-Effect of Pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The prospective pravastatin pooling project. Circulation 2000; 102: 1893–900.

59. Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, von Duvillard S, Drennan KB. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. Arch Intern Med 1997; 157: 1186–92.

60. Fak AS, Erenus M, Tezcan H, Caymaz O, Atagündüz P, Oktay S, Oktay A. Effects of Simvastatin only or in combination with continous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolaemic post-menopausal women. Eur Heart J 2000; 21: 190–7.

61. Sbarouni E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT. The effect of hormone replacement therapy alone and in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1244–50.

62. Rosolova H. Do statins and hormonal replacement therapy in combination reduce cardiovascular risk in postmenopausal women? Eur Heart J 2000; 21: 178–80.

63. Freyssinges C, Ducrocq MB. Simvastatin and pregnancy. Therapie 1996; 51: 537–42.

64. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. Lancet 1980; 2: 379–85.

65. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237–45.

66. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of benzafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 1996; 347: 849–53.

67. Wittes J, Wilt TJ, Schectman G, Schaefer EJ, Linares E, Faas FH, Elam MB, Anderson JW, Fye CL, Collins D, Robins SJ, Rubins HB. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 410–8.

68. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesaniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Circulation 1997; 96: 2137–43.

69. The BIP study group. Secondary prevention by raising HDL-Cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 102: 21–7.

Korrespondenzadresse:
Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Eber
II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation
Allgemeines Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern
A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42
Homepage: www.cardiowels.org

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**