

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen

Epidemiologie, rationale und evidenzbasierte Guidelines für die Prävention

Im Bereich frauenspezifischer Interventionsmöglichkeiten zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sind seit den letzten AHA-Empfehlungen im Jahr 1999 grosse Fortschritte erzielt worden.

Ungeachtet der umfangreichen Forschungsergebnisse und zunehmenden Umsetzung in Klinik und Praxis bleiben kardiovaskuläre Erkrankungen trotzdem die führende Todesursache bei Frauen in den USA und den meisten entwickelten Ländern der Welt. Im Jahr 2004 haben die American Heart Association (AHA) und das American College of Cardiology (ACC) zusammen mit weiteren wissenschaftlichen Organisationen neue Guidelines für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen herausgegeben (1).

RICHARD EYERMANN

Etwa jede Minute stirbt eine Frau an kardiovaskulären Erkrankungen (2). Haupttodesursache ist dabei die koronare Herzkrankheit (KHK). Allein in den USA sterben mehr als 500 000 Frauen pro Jahr an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Damit überschreiten Frauen inzwischen die kardiovaskuläre Mortalität der Männer. Da die KHK oft fatal verläuft und beinahe zwei

Drittel der Frauen plötzlich und ohne vorherige Symptomatik versterben, ist es essenziell, der KHK vorzubeugen. Was die Ausrichtung der Präventionsmassnahmen betrifft, sind weitere Formen der Kreislauferkrankungen wie zerebrovaskuläre Erkrankungen und die peripher arteriellen Verschlusskrankheiten mitzubedenken.

Die diagnostischen Möglichkeiten zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen haben sich in der letzten Dekade verbessert, sodass sich die Differenzierung in Primär- und Sekundärprävention immer mehr verwischt. Statt der Kategorisierung in Frauen mit oder ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung wird jetzt neu nach dem Framingham-Risiko-Score eingeteilt in hohes, mittleres, niedriges und optimales Risiko. Ein multiprofessionelles Expertenkomitee der AHA/ACC hat unter Einbeziehung weiterer Fachgremien, unter anderem des American College of Obstetricians and Gynecologists, nach den letzten Empfehlungen 1999 erneut systematisch die weiteren bislang publizierten Daten überprüft und zusammengefasst. Zudem wurden die Interventionen klassifiziert nach ihrem Nutzen, ihrer Wertigkeit und nach ihrem Evidenzgrad, und dies ausdrücklich für Frauen.

Optimale Lipidspiegel für Frauen wurden festgelegt auf

- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
- HDL-Cholesterin > 50 mg/dl (> 1,3 mmol/l)
- Triglyzeride < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).

Diese Empfehlungen sind strenger als die europäischen Empfehlungen, ausgenommen solche für eine manifeste KHK und Diabetes mellitus. Die Guidelines empfehlen jetzt allen Frauen mit Hochrisiko (auch schon bei einem LDL-Cholesterin von < 2,58 mmol/l) zusätzlich Cholesterinsenker, vorzugsweise Statine.

Neue klinische Empfehlungen in der Übersicht

Insbesondere der Diabetes mellitus und das Rauchen (v.a. in Kombination mit oralen Kontrazeptiva) sind bei Frauen mit einem höheren Risiko einer KHK assoziiert als bei Männern. Die Menopause ist allerdings der stärkste geschlechtsspezifische Risikofaktor. Des Weiteren ist ein hohes KHK-Risiko belegt für das Polycystic Ovary Syndrome (PCO), das durch Insulinresistenz und Hyperinsulinämie charakterisiert ist.

Tabelle 1: **Klassifikation und Levels of Evidence nach Evidence-based Medicine (EbM)**

Klassifikation	EbM – Stärke der Empfehlungen
Klasse I	Intervention ist zweifelsfrei nützlich und effektiv
Klasse IIa	Gewichtige Evidenze/Auffassung, dass Intervention günstig ist hinsichtlich Nützlichkeit und Effektivität
Klasse IIb etabliert/gesichert	Nützlichkeit/Effektivität ist weniger gut nach Evidenze/Auffassung
Klasse III	Intervention ist nicht nützlich/effektiv und kann schädlich sein
Level of Evidence	
A	Ausreichende Evidenz durch multiple randomisierte Studien
B	Limitierte Evidenz durch einzelne randomisierte Studien oder nichtrandomisierte Studien
C	Basierend auf Expertenmeinungen, Fallstudien oder Behandlungsstandard
Generalizability Index	
1	Sehr wahrscheinlich, dass Resultate für Frauen verallgemeinert werden können
2	Ein wenig wahrscheinlich, dass Resultate für Frauen verallgemeinert werden können
3	Unwahrscheinlich, dass Ergebnisse für Frauen verallgemeinert werden können
0	Unmöglich zu projizieren, dass Ergebnisse für Frauen verallgemeinert werden können

Als ein starker prädiktiver Marker bei Frauen hat sich auch das hs-CRP herauskristallisiert.

Zur KHK-Risikokalkulation ist eine geschlechtsspezifische Evaluierung erforderlich.

Aktuell haben AHA und ACC zusammen mit weiteren wissenschaftlichen Organisationen wie dem American College of Obstetricians and Gynecologists neue Guidelines für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen herausgegeben.

1. Lebensstilinterventionen

- **Zigarettenrauchen:** Konsequente Durchsetzung von aktivem und passivem Nichtrauchen (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1/EbM: Evidence-based Medicine; GI: Generalizability Index).
- **Körperliche Aktivität:** Konsequente Durchsetzung eines Minimums an moderater physischer Aktivität von 30 Minuten (schnelles Gehen) an den meisten, möglichst an allen Tagen der Woche (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).
- **Kardiale Rehabilitation:** Frauen mit früherem akutem Koronarsyndrom (ACS) oder Koronarintervention, Neube-

ginn oder chronischer Angina sollten an einem umfassenden Risikoreduktionsprogramm, wie der ambulanten oder stationären kardiologischen Rehabilitation, teilnehmen (EbM: Klasse I, Level B, GI = 2).

- **Herz-Kreislauf-gesunde Ernährung:** Konsequente Ermutigung zu einer gesunden Ernährung mit verschiedenen Früchten, Gemüse, Getreidekörnern, Low-Fat-Nahrung oder fettfreien Produkten, Fisch, Hülsenfrüchten und Proteinquellen mit niedrig gesättigten Fettsäuren (Geflügel, mageres Fleisch, pflanzlicher Ursprung). (Limit gesättigter Fettsäuren bis < 10% der Kalorien, Limit der Cholesterolfzufuhr bis < 300 mg/Tag, und limitierte Zufuhr von Transfettsäuren [EbM: Klasse I, Level B, GI = 1]).

- **Gewichtskontrolle (Halten, Reduktion):** Konsequente Durchsetzung der Gewichtskontrolle unter geeigneter Balance von physischer Aktivität und Kalorienaufnahme (ggf. mit Schulung). Ziel: BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² und Hüftumfang < 35 Inches (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).

- **Psychosoziale Faktoren:** Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf eine Depression evaluiert, befragt und falls indiziert behandelt werden (EbM: Klasse IIa, Level B, GI = 2).

- **Omega-3-Fettsäuren:** Als Adjuvans zur Ernährung (Diät) können Omega-3-Fettsäuren bei Hochrisiko-Frauen (KHK oder Risikoäquivalent oder 10-Jahres-Absolut-KHK-Risiko > 20%) supplementiert werden (EbM: Klasse IIb, Level B, GI = 2).

- **Folsäure:** Als Adjuvans zur Ernährung (Diät) kann Folsäure bei Hochrisiko-Frauen supplementiert werden (ausgenommen nach Revaskularisationsmassnahmen), falls ein erhöhter Homocysteinspiegel detektiert worden ist (EbM: Klasse IIb, Level B, GI = 2).

2. Hauptrisikofaktoren (Major risks)

- **Blutdruck (Lebensstil):** Erreichen eines optimalen Blutdrucks von < 120/80 mmHg durch Lebensstiländerungen (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).

- **Blutdruck (Medikamente):** Indikation für eine Pharmakotherapie bei einem Blutdruck von ≥ 140/90 mmHg und bei tieferen Blutdruckwerten, wenn bereits blutdruckbedingte Endorganschäden eingetreten sind oder ein Diabetes vorliegt. Thiaziddiuretika sollten Teil des Therapieregimes sein, es sei denn, sie sind kontraindiziert (EbM: Klasse I, Level A, GI = 1).

- **Lipide, Lipoproteine:** Optimale Lipid- und Lipoproteinspiegel bei Frauen sind LDL-C < 100 mg/dl, (< 2,59 mmol/l), HDL-C > 50 mg/dl (> 1,29 mmol/l), Triglyzeride < 150 mg/dl (< 1,69 mmol/l), und Non-HDL-C (Total-C minus HDL-C) < 130 mg/dl (3,36 mmol/l), die primär über Lebensstilveränderungen erreicht werden sollen (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).

- **Lipide (Diättherapie):** Bei Hochrisiko-Frauen oder falls das LDL-C erhöht ist, sollte die Zufuhr an gesättigten Fetten bis auf < 7 Prozent der Kalorien reduziert werden, die von Cholesterin auf < 200 mg/Tag sowie jene von Transfettsäuren (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).
- **Lipide (Pharmakotherapie):** Bei Hochrisiko (10-Jahres-Absolut-Risiko für KHK > 20%) Beginn der LDL-C-Senkung unter Präferenz von Statin und gleichzeitiger Lebensstiländerung bei Hochrisiko-Frauen mit LDL-C ≥ 100 mg/dl (EbM: Klasse I, Level A, GI = 1), und initiale Statintherapie bei Hochrisiko-Frauen mit einem LDL-C < 100 mg/dl ohne Kontraindikationen (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1). Initiierung von Niacin oder Fibrat, wenn HDL-C niedrig ist, oder Non-HDL-C bei Hochrisiko erhöht ist. (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).
- **Lipide (Pharmakotherapie):** Bei mittlerem Risiko (10-Jahres-Absolut-Risiko für KHK 10–20%) LDL-C-Senkung unter Präferenz von Statin mit gleichzeitiger Lebensstiländerung bei Frauen mit LDL-C ≥ 130 mg/dl (≥ 3,36 mmol/l [EbM: Klasse I, Level A, GI = 1]), oder Initiierung von Niacin oder Fibrat, wenn HDL-C niedrig ist oder Non-HDL-C erhöht ist, nachdem der LDL-C-Zielwert erreicht worden ist (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).
- **Lipide (Pharmakotherapie):** Bei niedrigem Risiko (10-Jahres-Absolut-Risiko für KHK < 10%) Erwägung von LDL-C-senkender Therapie bei Low-risk-Frauen mit 0 oder 1 Risikofaktor und LDL-C-Spiegel ≥ 190 mg/dl (≥ 4,91 mmol/l) oder falls multiple Risikofaktoren präsent sind bei einem LDL-C ≥ 160 mg/dl (≥ 4,14 mmol/l) (EbM: Klasse IIa, Level B), oder Niacin in Erwägung ziehen, wenn HDL-C niedrig ist oder Non-HDL-C erhöht ist, nachdem die LDL-C-Zielwerte erreicht worden sind (EbM: Klasse IIa, Level B, GI = 1).
- **Diabetes:** Durch Lebensstiländerung und Pharmakotherapie sollte ein nahezu normales HbA^{1c} von < 7% erreicht werden (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).

3. Präventive medikamentöse Interventionen

- **Aspirin bei Hochrisiko (10-Jahres-Absolut-Risiko für KHK > 20%):** Eine Therapie mit Aspirin (75–162 mg) beziehungsweise Clopidogrel, falls die Patientinnen Aspirin nicht tolerieren, sollte bei Hochrisiko-Frauen ohne Kontraindikationen Anwendung finden (EbM: Klasse I, Level A, GI = 1).
- **Aspirin bei mittlerem Risiko (10-Jahres-Absolut-Risiko für KHK 10–20%):** Erwägung einer Aspirin-Therapie (75–162 mg) bei mittlerem Risiko, bis das Blutdruckziel erreicht wird und der Benefit grösser ist als die gastrointestinalen Nebenwirkungen (EbM: Klasse IIa, Level B, GI = 2).
- **Betablocker:** Diese sollten uneingeschränkt bei allen Frauen ohne vorliegende Kontraindikationen eingesetzt werden, die einen Myokardinfarkt hatten oder chronisch ischämische Syndrome aufweisen (EbM: Klasse I, Level A, GI = 1).
- **ACE-Hemmer:** Diese sollten bis auf Kontraindikationen bei Hochrisiko-Frauen eingesetzt werden (EbM: Klasse I, Level A, GI = 1).

Tabelle 2: **Prioritäten für die kardiovaskuläre Prävention in Relation zur Risikogruppe**

Hochrisiko-Gruppe der Frauen (> 20% Risiko)

Klasse-I-Empfehlungen:

- Rauchen einstellen
- Körperliche Aktivität/kardiale Rehabilitation
- Ernährungstherapie
- Gewichtsmanagement (Halten, Reduktion)
- Blutdruckmanagement
- Lipidmanagement/Statin-Therapie
- Aspirin-Therapie
- Betablocker-Therapie
- ACE-Inhibitor-Therapie (AT-I-Rezeptorblocker bei Kontraindikation)
- Glykämiekontrolle beim Diabetes

Klasse-IIa-Empfehlungen:

- Evaluation/Behandlung von Depression

Klasse-IIb-Empfehlungen:

- Omega-3-Fettsäuren-Supplementierung
- Folsäure-Supplementierung

Mittlere Risikogruppe der Frauen (10–20% Risiko)

Klasse-I-Empfehlungen:

- Rauchen einstellen
- Körperliche Aktivität
- Herz-Kreislauf-gesunde Ernährung
- Gewichtsmanagement (Halten, Reduktion)
- Blutdruckmanagement
- Lipidmanagement

Klasse-IIa-Empfehlungen:

- Aspirin-Therapie

Niedrigrisiko-Gruppe der Frauen (< 10% Risiko)

Klasse-I-Empfehlungen:

- Rauchen einstellen
- Körperliche Aktivität
- Herz-Kreislauf-gesunde Ernährung
- Gewichtsmanagement (Halten, Reduktion)
- Behandlung individueller kardiovaskulärer Risikofaktoren falls indiziert

Schlaganfallprävention von Frauen mit Vorhofflimmern

Klasse-I-Empfehlungen:

- Hohes bis mittleres Risiko für Schlaganfall
- Warfarin-Therapie
Niedriges Risiko für Schlaganfall (< 1%/Jahr) oder Kontraindikation für Warfarin
- Aspirin-Therapie



Es muss nicht immer schnelles Gehen sein, um kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen. Wichtig ist die Freude an der Bewegung.

■ **Angiotensin-I-Antagonisten:** Angiotensin-Rezeptorblocker sind indiziert bei Hochrisiko-Frauen mit klinisch evidenter Herzinsuffizienz oder einer Ejektionsfraktion < 40 Prozent und Intoleranz gegenüber ACE-Inhibitoren (EbM: Klasse I, Level B, GI = 1).

4. Vorhofflimmern/Schlaganfallprävention

■ **Warfarin bei Vorhofflimmern:** Bei Frauen mit chronischem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollte Warfarin eingesetzt werden (Ziel-INR von 2,0–3,0), ausser bei niedrigem Schlaganfallrisiko von $< 1\%$ /Jahr oder einem hohen Blutungsrisiko (EbM: Klasse I, Level A, GI = 1).

■ **Aspirin bei Vorhofflimmern:** Aspirin (325 mg) ist empfohlen bei Frauen mit chronischem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und Kontraindikation für Warfarin oder bei niedrigem Risiko für Schlaganfall $< 1\%$ /Jahr (EbM: Klasse I, Level A, GI = 1).

5. Klasse-III-Interventionen

■ **Hormontherapie:** Eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Hormontherapie sollte in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen nicht initiiert werden (Klasse III, Level A) und für diese Indikation auch nicht fortgeführt werden (EbM: Klasse III, Level C).

Andere Formen von menopausaler Hormontherapie (unopposed estrogen) sollten nicht initiiert oder fortgeführt werden bis zum Vorliegen und zur Neueinschätzung weiterer Daten. (EbM: Klasse III, Level C).

■ **Antioxidanzien als Supplementierung:** Antioxidative Vitaminsupplementierung sollte nicht zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen verwendet werden bis zur Neubewertung von Daten weiterer Studien (EbM: Klasse III, Level A, GI = 1).

■ **Aspirin bei niedrigem Risiko:** Eine Routineanwendung von Aspirin bei Low-Risk-Frauen kann nach gegenwärtiger Datenlage bis zum Vorliegen von weiteren Studiendaten nicht empfohlen werden (Klasse III, Level B, GI = 2).

Ausblick

Grosse Studien haben zeigen können, dass die Risikofaktoren für eine KHK bei Frauen und Männern gleich sind, dass aber die Interaktionen dieser Risikofaktoren zweifelsohne mehr ins Gewicht fallen. Weitere kürzlich identifizierte Risikofaktoren bei Frauen schliessen hormonelle Störungen und psychosoziale Komponenten ein. Zwar werden die meisten KHK-Risikofaktoren mit der Frau unter ärztlicher Kontrolle besprochen und mehr oder weniger beachtet, dennoch ist eine breite Unterversorgung feststellbar. ■

Dr. med. Richard Eyer mann
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Kardiologie, Angiologie, Kinderkardiologie,
Sportmedizin und Allgemeinarzt
Therese-Giehse-Allee 57
D-81739 München

Referenzen:

1. Mosca et al.: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–693.
2. AHA: Heart disease and stroke statistics-update 2003.

Literaturangaben auf Anfrage beim Verfasser.

Nachdruck aus «The Medical Journal» 4/2005 mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.