

Schwangerschaft, Menopause und kardiovaskuläre Gesundheit

Was ist in verschiedenen Lebensabschnitten zu beachten?

Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, die für alle Geschlechter zutreffen, gibt es spezifisch weibliche, die sich im Lauf des Lebens verändern. Europäische Fachleute aus den Bereichen Kardiologie, Gynäkologie und Endokrinologie haben nun in einem Konsensus zusammengefasst, welche das sind, welche prognostische Bedeutung sie haben und was in der Praxis zu tun ist.

European Heart Journal

Östrogene haben einen grossen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Sie beeinflussen den Blutdruck, die Funktion des vaskulären Endothels und das kardiale Remodeling. Auch das Immunsystem wird vom Östrogenspiegel beeinflusst, weil die immunologische Reaktivität eng mit vaskulären Mechanismen und dem Altern verbunden ist. Während Östrogene vor der Menopause das kardiovaskuläre System schützen, spielen klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren nach den Wechseljahren eine wachsende Rolle, insbesondere die Hypertonie. Eine vermehrte Aufmerksamkeit bezüglich spezifisch weiblicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bei jüngeren Frauen (< 55 Jahre) könnte deren Risiko im höheren Alter beeinflussen. An erster Stelle ist hier die Schwangerschaftshypertonie zu nennen, die mit einem höheren Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) verbunden ist. Die KHK ist die wichtigste Ursache kardiovaskulär bedingter Mortalität bei Frauen. Möglicherweise wird die Inzidenz der KHK bei ihnen unterschätzt, weil kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen seltener zum Tod führen als bei Männern.

MERKSÄTZE

- ▶ Die wichtigste Ursache der KHK bei Frauen mittleren Alters sind vasomotorische Fehlfunktionen.
- ▶ Nach einer Schwangerschaft mit Hypertonie oder Präeklampsie soll der Blutdruck weiterhin regelmässig gemessen werden.
- ▶ Chronisch entzündliche Komorbiditäten erhöhen das kardiovaskuläre Risiko in den Wechseljahren.
- ▶ In den Wechseljahren sollten Lipidprofil und Blutdruck sorgfältig verfolgt werden.
- ▶ Möglicherweise kann eine menopausale HRT kardiovaskuläre Risiken senken; sie wird aber nicht für asymptomatische Frauen empfohlen.
- ▶ Eine HRT wird für Frauen mit hohem kardiovaskulären Risiko und für Frauen, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, nicht empfohlen.

Klassische Myokardinfarkte (Typ I) kommen bei Männern rund dreimal häufiger vor als bei Frauen, aber die Anzahl der Frauen, die im Alter < 65 Jahre einen Herzinfarkt erleiden, steigt langsam an. Bei den Frauen finden sich insbesondere Myokardinfarkte vom Typ II, das heisst Myokardinfarkte ohne Obstruktion der Herzkranzgefässe (MINOCA), sowie spontane Dissektionen koronarer Arterien (SCAD). Man schätzt, dass bis zu 30 Prozent der Myokardinfarkte bei Frauen < 60 Jahre durch SCAD verursacht werden.

Im Gegensatz dazu sind die meisten Frauen mit Takotsubo-Syndrom (TTS) postmenopausal und > 60 Jahre alt. Ob der Östrogenrückgang hierbei eine Rolle spielt, ist nicht klar. Es wurde bis anhin nicht belegt, dass Östrogenmangel das Risiko für TTS erhöhen könnte.

Menopause, Atherosklerose und Hypertonie

Wenn Frauen unter obstruktiver KHK leiden, sind sie in der Regel 7 bis 10 Jahre älter als Männer mit obstruktiver KHK, und die Patientinnen haben in jedem Alter weniger fokale Stenosen, weniger vaskuläre Verkalkungen und eine diffusere Atherosklerose. Häufiger als bei den Männern finden sich weiche vaskuläre Plaques und erosive Läsionen. Die wichtigste Ursache der KHK bei Frauen mittleren Alters sind vasomotorische Fehlfunktionen (z. B. arterielle Spasmen und/oder mikrovaskuläre Dysfunktionen).

Der Verlust endothelialer Leistungsfähigkeit beginnt bereits in den frühen Wechseljahren, schon bevor eine subklinische Atherosklerose nachweisbar ist. Dieser Verlust könnte eine Rolle bei unspezifischen Thoraxschmerzen und Dyspnoe spielen, die oft als «Stress» oder «menopausale Symptome» abgetan werden. Frauen mit unspezifischen Thoraxschmerzen haben jedoch in den folgenden 5 bis 7 Jahren ein doppelt so hohes Risiko für ischämische kardiovaskuläre Ereignisse wie Frauen ohne diese Symptome.

Die hormonelle Veränderung in den Wechseljahren führt zu Veränderungen der Körperzusammensetzung (mehr Fettgewebe, vor allem zentral und viszeral) und damit zu weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren. So ist die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei postmenopausalen Frauen zweibis dreimal höher als bei prämenopausalen Frauen gleichen Alters. Weil sich die Salzsensitivität im Lauf der Wechseljahre verändert, kann es zu Flüssigkeitseinlagerungen kommen

Tabelle 1:

Nutzen und Risiken der Hormontherapie (HRT) in den Wechseljahren*

Potenzieller Nutzen

- ▲ HRT lindert Wechseljahrsbeschwerden am besten.
- ▲ Systemische und topische HRT lindern urogenitale menopausale Beschwerden.
- ▲ HRT schützt vor postmenopausalem Knochenabbau.
- ▲ HRT kann menopausale Stimmungstiefs möglicherweise mindern.
- ▲ HRT kann eventuell die kardiovaskuläre und die Gesamt mortalität bei Frauen < 60 Jahre innert 10 Jahren nach der Menopause senken.
- ▲ Ein früher Beginn der HRT nach der Menopause bringt den grössten Nutzen bezüglich der kardiovaskulären Gesundheit.

Potenzielle Risiken

- ▲ Eine alleinige Östrogen-HRT erhöht das Risiko für Endometriumtumoren.
- ▲ Orale, nicht aber transdermale HRT erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE).
- ▲ Das Schlaganfallrisiko ist mit HRT leicht erhöht, wobei die Erhöhung mit transdormaler HRT geringer ist als mit oraler HRT.
- ▲ Insbesondere eine gestagenhaltige HRT kann mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen. Das Risiko ist von der Art des Gestagens abhängig, und es scheint nach dem Absetzen der HRT wieder zu verschwinden.
- ▲ Eine HRT über das Alter von 65 Jahren hinaus könnte kognitive Funktionen beeinträchtigen.
- ▲ Nicht empfohlen wird eine HRT für Frauen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und für Frauen, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben.

* menopausale Frauen > 45 Jahre sowie Frauen mit frühzeitiger Menopause (< 45 Jahre)

(Ödeme in den Extremitäten und am unteren Augenlid). Auch das Serumlipidprofil wird im Lauf der Wechseljahre ungünstiger. LDL- und Triglyzeridwerte steigen um 10 bis 15 Prozent, der HDL-Wert sinkt leicht ab.

Der postmenopausale Anstieg des Blutdrucks beruht sowohl auf hormonellen als auch altersbedingten Faktoren, aber 30 bis 50 Prozent der Frauen entwickeln bereits im Alter < 60 Jahre eine Hypertonie (> 140/90 mmHg). Auch hier werden die Symptome (Palpitationen, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Thoraxschmerz und Schmerz zwischen den Schulterblättern, Müdigkeit, Schlafstörungen) häufig als «menopausal» fehlinterpretiert. Hinzu kommt, dass Frauen mit schweren menopausalen vasomotorischen Symptomen ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil haben, sodass entsprechende präventive Massnahmen für sie besonders wichtig wären.

Insbesondere nach Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie sollten Hausärzte bereits bei Frauen mittleren Alters auf Hypertonie achten. Ein zu hoher systolischer Blutdruck führt bei Frauen zu einer stärkeren vaskulären und myokardialen Versteifung als bei Männern. Frauen leiden auch aus diesem Grund häufiger unter Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) als Männer.

Auch chronisch entzündliche Erkrankungen steigern das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Weil postmenopausale Frauen häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen sind als Männer, sollte auch an diesen Aspekt gedacht werden.

Hormonersatztherapie als kardiovaskulärer Schutz?

Mehrere Studien belegen eine potenzielle kardiovaskuläre Schutzwirkung der Hormonersatztherapie (HRT) in den Wechseljahren, wobei offenbar die Applikationsform eine Rolle spielt. So zeigte sich in einer Registerstudie 2008 in Dänemark der Trend, dass das Herzinfarktrisiko durch eine kontinuierliche kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie erhöht und durch eine transdermale oder vaginale HRT vermindert werden kann. In einer dänischen Osteoporosestudie mit oraler HRT fand sich 2012 hingegen auch mit oraler HRT ein Rückgang kardiovaskulärer Ereignisse. Mehrere Studien aus Finnland, die von 2014 bis 2016 publiziert wurden, ergaben, dass eine menopausale HRT innert 10 Jahren nach Eintritt der Menopause zu einer Halbierung des Herzinfarktrisikos und der kardiovaskulären Mortalität führte, ein HRT-Abbruch aber zu einem transienten Anstieg kardiovaskulär bedingter Todesfälle.

Sorgen bereitet vor allem das Brustkrebsrisiko. Die Autoren einer 2019 publizierten Metaanalyse kamen zu dem Schluss, dass jegliche HRT zu einem bis zu zweifach erhöhten Brustkrebsrisiko führen könne. Die Konsensusautoren kritisieren, dass sich diese Schlussfolgerung im Wesentlichen auf eine Studie mit methodischen Mängeln stütze, während eine andere Studie, in der das Brustkrebsrisiko von Dosis und Art der HRT abhängig gewesen sei, nicht berücksichtigt worden sei. Zudem enthalten moderne HRT-Regime niedrigere Östrogendosen als früher.

Auch eine weitere mögliche Nebenwirkung der HRT, das erhöhte Risiko für venöse Thrombosen (VTE), ist von der Applikationsform abhängig. Im Gegensatz zur oralen erhöht eine transdermale HRT das VTE-Risiko nicht.

In den Wechseljahren kommt es nicht selten zu einem Rückgang des sexuellen Verlangens. Flibanserin (in der Schweiz nicht zugelassen) ist mit einem erhöhten Risiko für Synkopen und Hypertonie verbunden, sodass diese Substanz für Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen nicht geeignet ist. Auch das subkutan zu applizierende Bremelanotid ist in der Schweiz nicht auf dem Markt, und Sicherheitsdaten für Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen fehlen. Testosteron wird von einigen Autoren für postmenopausale Frauen mit mangelndem sexuellen Verlangen empfohlen, obwohl es dafür keine Evidenz gibt. Transdermales Testosteron ist zwar nicht mit einem Anstieg des Blutdrucks oder des Blutzuckers verbunden, aber seine Sicherheit bei Frauen mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde bis anhin nicht untersucht. Deshalb wird auch diese Option nicht empfohlen.

Der Nutzen und die Risiken einer HRT bei menopausalen Frauen werden in *Tabelle 1* zusammengefasst. Eine menopausale HRT wird für asymptomatische Frauen im Allgemeinen nicht empfohlen. Ebenfalls nicht empfohlen wird sie für Frauen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und für Frauen, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben.

HRT bei vorzeitiger Menopause

Wenn die Menopause zu früh (zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr) einsetzt, steigt auch das kardiovaskuläre Risiko. Gemäss einer Metaanalyse ist jedes Jahr früher mit einem Risikozuwachs von 3 Prozent verbunden. Das Gleiche gilt für Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz (POI <

Tabelle 2:

Präventionsstrategien bei frauenspezifischen kardiovaskulären Risiken

	Risikofaktoren	Optionen
Schwangerschaft	wiederholte Fehlgeburten Frühgeburten SGA Schwangerschaftsdiabetes Schwangerschaftshypertonie Schwangere mit erhöhtem KHK-Risiko	Schwangerschaftshypertonie: Selbstmonitoring des Blutdrucks Schwangerschaftsdiabetes: OGGT 4–12 Wochen postpartum und alle 1–3 Jahre
Menopause	zentrale Adipositas Insulinresistenz proatherogenes Lipidprofil autonome Dysfunktion und Herzrhythmusstörungen	Blutzucker, Lipide und Blutdruck verfolgen gesunder Lebensstil HRT kann Wechseljahrsbeschwerden lindern und bei jüngeren Frauen kurz vor oder nach der Menopause evtl. das Herz schützen keine HRT bei Frauen mit hohem kardiovaskulären Risiko oder mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese
Erkrankungen	PCOS hypogonadotroper Hypogonadismus POI Endometriose	PCOS: kardiovaskuläres Risiko evaluieren (Blutdruck, OGGT, Nüchternlipide, bei Schwangerschaft auf Gestationsdiabetes screenen); gesunden Lebensstil empfehlen POI < 50 Jahre: HRT anbieten

HRT: Hormonersatztherapie; OGGT: oraler Glukosetoleranztest; PCOS: polyzystisches Ovarialsyndrom; POI: premature ovarian insufficiency (vorzeitige Ovarialinsuffizienz); SGA: small for gestational age (zu geringes Geburtsgewicht des Kindes)

40 Jahre). Die bereits genannten menopausalen Effekte auf das Lipidprofil, die Körperzusammensetzung, den systolischen Blutdruck, die Insulinsensitivität, das Risiko für das metabolische Syndrom, die Endothelfunktion und die Entzündungsmarker gelten auch für Frauen mit früher Menopause und für Frauen mit POI.

Prospektive Studien zur HRT bei Frauen mit früher Menopause fehlen, aber es ist davon auszugehen, dass auch sie von einer HRT profitieren können. Der Entscheid für oder gegen die HRT ist individuell zu fällen.

Für Frauen mit POI wird empfohlen, die HRT bis zum ungefähren Zeitpunkt der normalerweise einsetzenden Menopause fortzuführen, um menopausale Symptome, kardiovaskuläre Risiken, Osteoporose und kognitiven Abbau zu verhindern.

Schwangerschaft

Der Verlauf der Schwangerschaft ist ein wichtiger, unverzichtbarer Teil der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos von Frauen.

Zwei oder mehr Fehlgeburten sowie Frühgeburten sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im späteren Leben verbunden. Ein spezielles kardiovaskuläres Follow-up wird für diese Frauen zwar nicht empfohlen, aber die einschlägigen kardiovaskulären Risikofaktoren sollten im Auge behalten und minimiert werden.

Klare Risikosignale sind Hypertonie in der Schwangerschaft und insbesondere die Präeklampsie. Im Fall einer bereits präkonzeptionellen Hypertonie steigt das Risiko für eine Präeklampsie auf bis zu 25 Prozent. Das Präeklampsierisiko kann bei Hochrisikopatientinnen durch niedrig dosierte Ace-

tylsalicylsäure deutlich verringert werden (100–150 mg/Tag, ab SSW 12 bis SSW 36–37).

Bei Frauen mit Schwangerschaftshypertonie sollte der Blutdruck zumindest in den ersten Monaten postpartal kontrolliert und die Frau zur Selbstmessung ihres Blutdrucks motiviert werden.

Nach einer Präeklampsie kommen Herzinsuffizienz und Hypertonie vierfach häufiger vor, und das Risiko für KHK, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingte Todesfälle ist doppelt so hoch wie bei vergleichbaren Frauen ohne Präeklampsie. Auch das Risiko, im späteren Leben eine vaskuläre Demenz zu entwickeln, ist erhöht. In den Richtlinien der US-amerikanischen Kardiologen werden Statine auch für asymptomatische Frauen mittleren Alters mit einem mittleren kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko empfohlen, wenn sie eine Präeklampsie erlitten haben.

Schwangerschaftsdiabetes ist ebenfalls ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Ein oraler Glukosetoleranztest wird 4 bis 12 Wochen postpartal empfohlen und danach alle 1 bis 3 Jahre.

Verhütung

Orale kombinierte Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva sollten bei Frauen vermieden werden, die eine VTE, einen Schlaganfall, andere kardiovaskuläre Ereignisse oder periphere Gefässerkrankungen erlitten haben. Für Raucherinnen ab 35 Jahren sind sie kontraindiziert, ebenso für adipöse Frauen und für Frauen mit schwerer Dyslipidämie.

Reine Gestagenkontrazeptiva sind hingegen nicht mit einem erhöhten vaskulären Risiko verbunden. Sie sind für Frauen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko geeignet (oral, sub-

kutan, intrauterin). Eine Ausnahme ist das Medroxyprogesteronacetat (MPA), das eventuell mit einem leichten kardiovaskulären Risikoanstieg verbunden sein könnte.

Gynäkologische und andere Erkrankungen

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) kann mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren verbunden sein, wie gestörter Glukosetoleranz, Dyslipidämie, Hypertonie, metabolischem Syndrom, Typ-2-Diabetes und erhöhten Entzündungsmarkern im Serum. In verschiedenen Metaanalysen stellte sich heraus, dass PCOS zwar im reproduktionsfähigen Alter mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist, nicht aber peri- oder postmenopausal. Insofern scheinen manche mit PCOS verbundene kardiovaskuläre Risikofaktoren mit der Zeit wieder von selbst zurückzugehen. Bei allen Frauen mit PCOS sollten aber der Blutdruck, die orale Glukosetoleranz und das Nüchternlipidprofil kontrolliert werden, verbunden mit der Motivation zu einem gesunden Lebensstil.

Auch Endometriose, hypogonadotroper Hypogonadismus, Hysterektomie im Alter < 50 Jahre mit erhaltenen Ovarien sowie die bereits erwähnte POI sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, wobei allerdings keine klaren Ursache-Wirkungs-Beziehungen bekannt sind.

Mit der steigenden Anzahl junger Frauen, die einer Langzeitantikoagulation bedürfen, steigt auch die Anzahl an Patientinnen mit übermäßigen Monatsblutungen. Für diese Frauen

werden Levonorgestrel-Spiralen empfohlen, sowohl als Kontrazeption als auch zur Therapie schwerer Monatsblutungen. Frauen mit Brustkrebs und Trägerinnen der BRAC1/2-Mutation haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei ihnen sollte den entsprechenden Risikofaktoren erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die Frage, ob eine HRT bei Frauen nach einer Brustkrebstherapie möglich ist, kann nicht generell beantwortet werden. Der Entscheid ist individuell zu fällen, und er bedarf des Rats erfahrener Spezialisten. Bei Frauen, die sich aus präventiven Gründen einer Ovariectomie unterzogen haben, erhöht eine kurzfristige, bis zu 4 Jahre dauernde HRT das Brustkrebsrisiko nicht. Die HRT sollte nach Ansicht der European Menopause and Andropause Society (EMAS) und der International Gynaecologic Cancer Society (IGCS) bis zum Alter von 51 bis 52 Jahren fortgesetzt werden, dem Zeitpunkt, an dem die Menopause in der Regel eintreten würde. ▲

Renate Bonifer

Quelle: Maas A H E M et al.: Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J.* 2021;42(10):967-984.

Interessenlage: 4 der 14 Autoren der Konsensuspublikation geben Sponsoring und Honorare verschiedener Firmen an.