

Kardiovaskuläre Prävention bei Frauen

Update 2007: Geschlechtsspezifische Risikofaktoren und Präventionsempfehlungen

Schon jüngere Frauen sind heute gefährdet – mehr als Männer –, Adipositas, metabolisches Syndrom, Typ-2-Diabetes mellitus und damit assoziierte Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln, so neue Daten der American Heart Association. Im Folgenden werden neue Erkenntnisse über geschlechtsspezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Frauen und Empfehlungen für die Präventionsberatung aufgezeigt.*

RICHARD EYERMANN

Die neuen Erkenntnisse zeigen, dass es wichtig ist, schon in der Präventionsberatung Geschlechtsdifferenzen zu berücksichtigen. Zu beachten ist, dass Herzerkrankungen bei Frauen vielfach immer noch verzögert diagnostiziert werden und die medizinische Akutversorgung teilweise auch noch zu spät erfolgt. Zudem werden auch Frauen häufig weniger als Männer über Lebensstiländerungen informiert und seltener in Rehabilitationseinrichtungen überwiesen.

Unterschiede bei den Risikofaktoren

Hinsichtlich der Bedeutung der *Risikofaktoren bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen* gibt es deutliche Unterschiede bei Frauen und Männern. Diabetes und Bluthochdruck wirken sich gefährdender bei Frauen als bei Männern aus; körperliche Aktivität hat bei Frauen eine grössere Schutzwirkung. Bei jungen Frauen in den USA zeigt sich derzeit eine markante Zunahme von Diabetes sowie des metabolischen Syndroms (1). Blutdruckanstiege bei Frauen werden in ihrer Bedeutung allgemein häufig unterschätzt, sie nehmen vor allem nach der Menopause drastisch zu (1). Neueste Befunde weisen darauf hin, dass möglicherweise auch der Verlauf von Erkrankungen der Herzkranzgefässe bei Frauen und Männern unterschiedlich ist. Frauen weisen mehr globale Wandverdickungen und weniger lokalisierte Stenosen auf. Möglichweise braucht diese spezifische Pathophysiologie auch eine spezifische Therapie (1). Gemäss aktuellen Daten haben *Frauen mit metaboli-*

schem Syndrom oder auch Typ-2-Diabetes mellitus gegenüber Männern mit diesen Erkrankungen

- unabhängig vom menopausalen Status ein etwa doppelt so hohes Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln
- ein höheres Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt respektive bei kardiovaskulären Erkrankungen allgemein
- ein höheres Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie
- einen «gefährlicheren» Typ der Fettstoffwechselstörung mit deutlich erniedrigtem HDL-Cholesterin, erhöhten Triglyzeriden sowie signifikant mehr schädlichen Komponenten des LDL-Cholesterins
- einen ungünstigeren Verlauf des inflammatorischen Prozesses, der zur endothelialen Dysfunktion und kardiovaskulären Erkrankung führt.

Unterschiede im Arzneimittelbedarf

Die neuen Untersuchungen zeigen, dass in der medikamentösen Therapie (vor allem Gerinnungshemmer und Antiarrhythmika) häufig die Dosisanpassungen für Frauen unzulänglich sind (1). Vielfach wird zu wenig berücksichtigt, dass Frauen in der Regel kleiner und leichter sind, einen höheren Körperfettanteil und eine schwächere Nierenfunktion haben, vor allem im Alter. Grosse Studien haben gezeigt, dass bei Frauen gehäuft Blutungskomplikationen auftreten, die zu etwa einem Viertel auf relative Überdosierung zurückzuführen sind, zudem müssen Wirkunterschiede der Substanzen in Betracht gezogen werden (2). Antiarrhythmika, die als Nebenwirkungen selbst bösartige Arrhythmien hervorrufen können, werden bei Frauen oft überdosiert, andererseits wirken sie wahrscheinlich stärker. Unter Digitalis-Medikation bei Frauen mit Herzinsuffizienz treten tatsächlich häufiger Todesfälle als unter Placebo auf. Dies könnte mit höheren Blut-

*Vgl. Eyermann, R.: Kardiale Risiken bei Frauen. Metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes.

Teil 1: Metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes: Epidemiologie und Pathophysiologie

Teil 2: Betrachtung der Risikostratifizierung sowie empfohlene Strategien.

GYNÄKOLOGIE 3 und 4/2006

spiegeln bei Frauen erklärt werden, aber auch Wirkunterschiede sind nicht ausgeschlossen (3). Insgesamt fällt auf, dass Frauen etwa doppelt so viele Arzneimittelnebenwirkungen wie Männer haben (1).

Vorhofflimmern später – aber heftiger

Auch beim Vorhofflimmern ist der Gender-Effekt bemerkbar. Nach ersten Registerdaten von 10 343 Patienten sind Männer im Durchschnitt mit 66,9 Jahren und Frauen mit 71,9 Jahren betroffen, wobei ein Grossteil über 75 Jahre alt ist. Frauen leiden eher unter paroxysmalem Vorhofflimmern, bei ihnen liegen häufiger Hypertonie und Diabetes mellitus vor, während bei betroffenen Männern eher Rauchen, Alkohol, KHK und Myopathien eine Rolle spielen. Generell sind bei Frauen die Symptome bei Vorhofflimmern – vor allem Rhythmusstörungen, Schwindel und Dyspnoe – ausgeprägter als bei Männern. Dabei werden Frauen seltener konvertiert und auch seltener antithrombotisch therapiert. Häufiger als Männer werden Frauen mit Vorhofflimmern stattdessen mit Verapamil und Digitalis behandelt. Frauen erfahren durch die ausgeprägten Symptome stärkere Einschränkungen in der Lebensführung als Männer (4).

Depression – gefährlich wie Hypertonie

Eine Reihe von Studien zeigt, dass Depression, welche überwiegend bei Frauen auftritt, in der Rangliste der Risikofaktoren ganz weit nach oben gehört. Sie rangiert statistisch prädiktiv nach Rauchen und Diabetes mellitus und auf gleicher Höhe wie Hypertonie und Hyperlipidämie. Depressivität interagiert zudem mit verschiedenen Risikokonstellationen und entfaltet einen synergistischen Effekt. Das wirkt sich offenbar sowohl auf die koronare Sterblichkeit wie auf die Gesamtmortalität aus. Die Evidenzlage ist erstaunlich gut und basiert auf einer Vielzahl grosser bevölkerungsbasierter Studien. Zwei Metaanalysen hatten bereits Ende der 2003 die Datenlage der Neunzigerjahre zusammengefasst: Beide Analysen kamen übereinstimmend zu einem adjustierten Risikoschätzer von 1,64 zum Einfluss einer Depression auf eine koronare Herzerkrankung. Inzwischen

sind weitere Studien publiziert worden, die dieses Ergebnis bestätigen, beispielsweise eine Arbeit der Women's Health Study, die weit über 93 000 Frauen einbezog.

Auf europäischer Ebene bestätigen die Daten der Augsburger MONICA/KORA-Studie (6) nachdrücklich diese Befunde und zeigen bei den Interaktionseffekten, beispielsweise für den Risikofaktor Adipositas (BMI > 30), dass Adipöse ohne Depressivität keine nennenswerte Risikoerhöhung aufweisen, Adipöse mit Depression aber ein dreifach erhöhtes Risiko besitzen.

Die möglichen depressionsinduzierten Pathomechanismen, welche direkt auf Herz- und Gefässsystem wirken, sind Gegenstand intensiver Forschungen. Aus einer Reihe von Untersuchungen der Herz-Frequenz-Variabilität bei depressiven Patienten mit KHK ist belegt, dass negative Affektivität mit einer gestörten autonomen Balance assoziiert ist. Andere Daten weisen auf eine erhöhte Gerinnungsneigung und Thrombozyten-Hyperreagibilität bei depressiven Koronarpatienten hin. Interessant sind auch die Befunde zur endothelialen Dysfunktion bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden: Im Zeitverlauf der Dilatation der Brachialarterie nach Okklusion durch ei-

ne Druckmanschette zeigt sich ein wesentlich flacherer und zeitverzögerter Verlauf. Schliesslich haben Erkenntnisse der Psychokardiologie ergeben, dass immunologische Reaktionen bei externen Stressoren und chronischer Belastung auftreten. Daher finden sich erhöhte Level immunologischer Parameter unter akuten oder chronischen Stresskonditionen (7).

Transdermale HRT bevorzugen

Mehrere neue Studien haben gezeigt, dass eine orale Östrogentherapie in der Menopause *das Risiko für venöse Thromboembolien deutlich steigert. Dies gilt jedoch offenbar nicht für die transdermale Applikation.* Aufschlussreich ist hier die gerade in «Circulation» publizierte multizentrische ESTHER-Studie (8): Zwischen 1999 und 2005 wurden 271 Patientinnen mit einer Thromboembolie (208 stationäre und 60 ambulante Fälle) sowie 610 Kontrollpatienten (426 stationäre und 184 ambulante Patientinnen) untersucht. 26% der Thromboemboliepatientinnen und 29,9% der Kontrollen standen unter einer transdermalen Östrogentherapie. 17,4% der Thrombosepatientinnen und 6,5% der Kontrollen wurden mit oralen Östrogenen (meist 17 β -Östradiol) behandelt. Nur 5,4% der Thrombosepatientinnen und 6,7% der Kontrollen wurden mit Östrogen allein behandelt, die Übrigen erhielten eine Kombinationsbehandlung mit mikronisiertem Progesteron. Die Odds Ratio für eine venöse Thromboembolie betrug bei oraler Substitution 4,2 und bei transdormaler Hormonsubstitution 0,9. Nur die orale, nicht aber die transdermale Östrogensubstitution erhöhte also das Risiko für venöse Thromboembolien. Die Studie zeigte, dass Norpregnan und dessen Abkömmlinge thrombogen wirken, während mikronisiertes Progesteron das Thromboserisiko nicht erhöht. Wenn aber transdermale Östrogene mit Norpregnan-Abkömmlingen kombiniert werden, erhöht sich das Thromboserisiko. Die Autoren der ESTHER-Studiengruppe folgern, dass transdermale Östrogene in Kombination mit mikronisiertem Progesteron hinsichtlich der Entstehung venöser Thromboembolien sicher sind.

Achtung Bauchfett!

Neben den Faktoren Blutfett, Bluthochdruck und Rauchen gilt inzwischen als gesichert, dass das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall insbesondere durch die «abdominale Adipositas» erhöht wird, und zwar um den Faktor 4,5.

Um Risikopatienten möglichst früh zu erkennen, sollte regelmässig der Bauchumfang gemessen werden, der ab einem Wert von 88 cm bei Frauen (102 cm bei Männern) die Gefahr von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und vor allem des Typ-2-Diabetes mellitus deutlich erhöht. Der Bauchumfang korreliert eng mit dem Gewicht und Body-Mass-Index (BMI).

Der Bauch kommt selten allein!

Fast immer geht ein erhöhter Bauchumfang mit weiteren Risikofaktoren wie Insulinresistenz, erhöhten Blutzucker-, Blutfett- und Blutdruckwerten einher. Ursache hierfür ist die hohe Stoffwechsellaktivität des bei der abdominalen Fettsucht vermehrten inneren Bauchfettes. Dieses Fett produziert eine Vielzahl von induzierenden Steuerungssubstanzen.

Rettungskette Herzinfarkt: bei Frauen immer noch verlängert



Die Optimierung der Zusammenarbeit aller an der Rettungskette Beteiligten verkürzt die «Contact-to-Balloon»-Zeit und damit die Reperfusionzeit erheblich, beispielsweise im ländlichen Herzinfarktnetz im Raum Hildesheim/D sensationell von 110 auf 84 Minuten.

Frauen scheinen auch mit einer Zeitverzögerung bei Symptomen eines Herzinfarktes in die Klinik zu kommen. In der GUSTO-IIb-Studie betrug die Zeit zwischen dem Einsetzen von Symptomen und der Behandlung bei Männern 120 Minuten, bei Frauen 132 Minuten. Die «Zeit von der Tür bis zur Nadel» betrug 78 Minuten für Männer und 90 Minuten für Frauen. Als einer der möglichen Gründe für die Zeitverzögerung wird angesehen, dass Frauen weniger schnell auf die Symptome reagieren. Zudem spielt die häufig unterschiedliche Symptomatik bei Frauen eine Rolle. So weisen Frauen oft eine Oberbauchsymptomatik und Luftnot als Hauptsymptome eines Herzinfarkts auf. Besonders bei Frauen unter 55 Jahren wird Herzinfarkt und eine instabile Angina bei normalem EKG nicht richtig diagnostiziert.

Lebensstiländerungen mit Bewegungsprogramm

Lebensstiländerung, bestehend aus körperlicher Aktivität, Ernährungsoptimierung, Nikotinentwöhnung und Stressbewältigung, stellt in der Prävention und Rehabilitation der koronaren Herzerkrankung neben der optimierten Pharmakotherapie einen zentralen Faktor dar. Lebensstilprogramme müssen aber besser als bis anhin auf die besonderen Bedürfnisse von Frauen nach dem 60. Lebensjahr zugeschnitten sein, so die neueren Erkenntnisse der American Heart Association.

Patienten mit beginnenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (gerade KHK-Patienten) profitieren am meisten von körperlicher Aktivität, so die derzeitige Datenlage. In den letzten Jahren wurde vermehrt die Wirkung von Sport in der Prävention von Schlaganfällen respektive in der Nachsorge untersucht. Eine Metaanalyse aus 27 Studien hat gezeigt, dass durch regelmässiges körperliches Training die Schlaganfallrate um etwa 25 bis 30% vermindert werden kann (9). Interessanterweise blieben vor dem Apoplex bei sportlich aktiven Patientinnen weniger bleibende Schäden zurück als bei vormaligen «Bewegungsmuffeln»: Das Infarkt-areal war bei ihnen kleiner und die Erholungsfähigkeit deutlich besser (10).

Praktische Empfehlungen

Optimal sind 30 bis 45 Minuten Bewegung dreimal die Woche mit einer Steigerung der Pulsfrequenz auf 110 bis 120 pro Minute (moderate Intensität) (9, 11). Auch regelmässiges, schnelles Spaziergehen (Walking oder Nordic Walking) hat bereits einen guten Effekt.

In der **Sekundärprävention** ist zu beachten:

■ Überdosierung:

Sport ist wie ein Medikament einzusetzen: *Wenn überdosiert wird, ist mit Nebenwirkungen zu rechnen*, und zwar vor allem kardialen (v.a. Rhythmusstörungen, prokoagulatorische Faktoren, Endothelfunktionsstörungen bis hin zur Plaqueruptur und zum Verschluss). Darüber hinaus ist mit Verletzungen oder degenerativen Veränderungen am Gelenkapparat zu rechnen. Wenn sich Patienten verletzen, die unter Antikoagulation mit Phenprocoumon, etwa Marcumar® stehen, kann eine Langzeitinvalidität drohen (12).

Ein häufiger Fehler aufgrund von Übermotivierung mancher Patienten ist die eigenmächtige Steigerung der Trainingsintensität. Wer unbedingt mehr machen möchte, sollte besser die Dauer der einzelnen Trainingseinheiten verlängern, also *länger und nicht intensiver trainieren!* (12).

■ Training in Fitnessstudios:

Zu erfragen ist, ob für den Notfall Erste-Hilfe-Massnahmen möglich sind. Die neuen Guidelines der American Heart Association machen auf diesen Missstand in den USA aufmerksam. Eine Stichprobe in Ohio hatte ergeben, dass die Ausbildung des Trainers in Erster Hilfe trotz schon vor Jahren ausgesprochenen Forderungen sträflich ignoriert wird (12).

Wie ist die Gefahr von «Verschleisserscheinungen» durch den heutigen Fitnessboom einzuschätzen? Es hat sich gezeigt, dass durch *langjähriges, gut dosiertes (nicht übertriebenes) Training* Arthrosen und weitere degenerative Veränderungen an den Gelenken eher verhindert als begünstigt werden. Hierzu gibt es einige evidenzbasierte Studien. Ausserdem profitieren Patienten mit bereits manifester Osteoporose. Ein Training, bei dem der ganze Körper belastet werden muss, wie etwa beim Spaziergehen und Laufen, ist bei Osteoporose wichtig. Dieser positive Effekt ist nicht zu erwarten, wenn der Körper nur teilweise belastet wird (13). Bei regelmässiger körperlicher Aktivität *bereits im Frühstadium der Atherosklerose* korreliert die vermehrte Anzahl zirkulierender Progenitorzellen (CPC) eng mit verbesserter Gefässfunktion. Körperliches Training führt zu einem Anstieg der CPC bei gesunden Menschen und auch bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil. Regelmässiger Sport ab dem Kindesalter erhöht die Anzahl der endothelialen Progenitorzellen (11), woraus sich schlussfolgern lässt, dass eine kardiovaskuläre Prävention bereits ab dem Kindesalter erfolgen kann und sollte (11). ■



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

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Quellen:

Mosca L, Banka CL, et al.: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115: 1481–1501.

Weitere Literatur beim Verfasser (Quellen 1–13).