

# Postmenopausale Hormongabe und kardiovaskuläres Risiko

Die wesentlichen Resultate evidenzbasierter Studien für die Praxis

Koronare Herzkrankheit, zerebraler Insult, venöse Thromboembolien in der Postmenopause: Wie werden die Risiken unter der Hormonsubstitution (HRT) heute bewertet? Welche Empfehlungen werden je nach Risikoprofil gegeben? Im Folgenden wird eine Übersicht zu diesbezüglichen Studiendaten und Empfehlungen der interdisziplinären DGGG-S3-Leitlinien 9/2009 gegeben.

RICHARD EYERMANN

In modernen Industrieländern ist die koronare Herzkrankheit (KHK) weiterhin die führende Todesursache. Frauen entwickeln eine KHK genauso häufig wie Männer, derzeit nur etwa zehn Jahre später. Da Frauen heute häufiger und oft seit der Adoleszenz rauchen, könnte sich die Manifestation künftig vorverlegen.

Probleme in der frühen KHK-Diagnostik bei Frauen ergeben sich dadurch, dass die kardiovaskulären Risikofaktoren in der Praxis oft unterschiedlich gewertet werden, die klinische Symptomatik anders als bei Männern ausgeprägt ist und einige der üblichen diagnostischen Methoden bei Frauen vermindert aussagekräftig sind.

Die erschwerte Diagnosestellung führt dazu, dass Frauen heute zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der KHK meist nicht nur älter, sondern auch kränker sind als männliche Patienten. Zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarkts weisen sie wesentlich mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren, häufiger andere arteriosklerotische Manifestationsorte sowie mehr Begleiterkrankungen als betroffene Männer auf. Kein Zweifel besteht, dass auch Frauen bei stabiler KHK von einer frühzeitigen invasiven Diagnostik mit nachfolgenden Revaskularisierungsmassnahmen profitieren und deren Prognose dadurch verbessert wird. Frauen profitieren in gleicher Masse wie Männer von der kardiologischen Rehabilitation.

## Effekt auf das Herz?

Bei einer HRT mit Östrogenen, verabreicht als Monotherapie (ET), hat die Women's Health Initiative (WHI) als umfangreichste kontrollierte Studie im Wesentlichen zu übereinstimmenden Ergebnissen mit Metaanalysen geführt: Bei postmenopausalen, hysterektomierten Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren – mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte koronare Herzkrankheit – konnte kein Einfluss von 0,625 mg/Tag konju-

gierten Östrogenen auf kardiovaskuläre Ereignisse gesichert werden. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 5,6 Jahren betrug die Hazard Ratio (HR) für Myokardinfarkt und koronaren Tod 0,91 (95%-KI, 0,75–1,12), dies entspricht 49 versus 54 Ereignissen (Verum/Plazebo) pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Mit 2 mg/Tag Östradiolvalerat blieb in einer Sekundärpräventionsstudie mit 50- bis 69-jährigen Frauen nach einem Herzinfarkt das Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von zwei Jahren ebenfalls unverändert (HR 0,99; 95%-KI, 0,70–1,41).

Zur Kombinationstherapie (EPT) liegen ausschliesslich Daten für kontinuierlich 0,625 mg/Tag konjugierte Östrogene und 2,5 mg/Tag Medroxyprogesteronacetat (MPA) vor, wobei die WHI und die Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) in den Metaanalysen ausschlaggebend sind: In der WHI ergab sich bei postmenopausalen, zu Studienbeginn zwischen 50 und 79 Jahre alten Patientinnen – mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte koronare Herzkrankheit – über 5,2 Jahre keine signifikante Risikoänderung für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 1,24; 95%-KI 1,00–1,54), bei einem niedrigen absoluten Risiko von 39 versus 33 Ereignissen pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Auch das Risiko für einzelne kardiovaskuläre Endpunkte wie Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Angina, Revaskularisierung oder kardiale Mortalität war unter Plazebo- und Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) nicht signifikant unterschiedlich. In HERS – Sekundärpräventionsstudie mit Frauen mit einem etwa zehnfach höheren absoluten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis als in der WHI (jährliche Ereignisse unter Plazebo in HERS 3,36%, dagegen im WHI-ET-ARM 0,54% und WHI-EPT-Arm 0,33%) – blieb das Risiko von Frauen mit KHK für ein kardiovaskuläres Ereignis unter der gleichen Kombination wie in der WHI über durchschnittlich 4,1 Jahre

ebenfalls unverändert (HR 0,99; 95%-KI, 0,80–1,22).

2 Studien wurden nach Bekanntwerden der Ergebnisse der WHI abgebrochen. Im «Estonian postmenopausal hormone therapy trial» ergab sich nach 2 bis 5 Jahren unter der gleichen ET oder EPT wie in der WHI keine signifikante Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (HR 1,12; 95%-KI, 0,90–1,40). Die «Women's international study of long duration oestrogen after menopause life» (WISDOM) lief im Schnitt nur 11,9 Monate: Hier traten unter der EPT 7 kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber keinem unter Plazebo auf; unter der ET kam es zu 4 gegenüber 2 Ereignissen.

### Im ersten Jahr höchstes Risiko

In den Interventions- und prospektiven Kohortenstudien mit EPT wurde analog zu mehreren Beobachtungsstudien eine *Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse insbesondere im ersten Behandlungsjahr beobachtet*, die sich im weiteren Therapieverlauf reduzierte. In der WHI ergab die Auswertung des zeitlichen Trends unter der Kombinationstherapie eine signifikante Risikoerhöhung im ersten Jahr, gefolgt von einem signifikanten Trend zu einem niedrigeren Risiko, sodass sich im sechsten Jahr eine signifikante Risikosenkung ergab, die das Ergebnis im Durchschnitt der gesamten Beobachtungszeit neutralisierte. Entsprechendes ergab sich in HERS sowie in einer aktualisierten Metaanalyse unter Einbezug der beiden vorzeitig abgebrochenen Studien.

Diese sekundären Analysen zum zeitlichen Trend des kardiovaskulären Risikos weisen also darauf hin, dass zu Beginn einer oralen Kombinationstherapie mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos gerechnet werden muss. Auch wenn die Ergebnisse für Kombinationen mit MPA nur eingeschränkt auf andere Applikationsformen und unter Verwendung anderer Gestagenkomponenten übertragen werden können, ist eine Abklärung (und ggf. Therapie) von kardiovaskulären Risikofaktoren vor Beginn einer EPT empfehlenswert.

Über die gesamte Studiendauer betrachtet haben die Interventionsstudien mit harten klinischen Endpunkten aber keine Erhöhung des kardiovaskulären Ri-



Regelmässige Blutdruckkontrolle angesagt, wie hier bei Nationalrätin Pascale Bruderer vorgeführt. Neue Untersuchungen zeigen, dass von hohem Blutdruck inzwischen mehr Frauen nach der Menopause betroffen sind als gleichaltrige Männer. (Foto: Schweizerische Herzstiftung, Bern®)

sikos ergeben. Lediglich im EPT-Arm der WHI erreichte die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach 5,2 Jahren die Grenze zur Signifikanz, aber weder der ET-Arm der WHI noch die beiden Sekundärpräventionsstudien HERS und ESPRIT, die naturgemäss Frauen mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko einschlossen, ergaben eine Risikoerhöhung. Allerdings konnte auch keine Risikoreduktion gezeigt werden. Zurzeit ist keine sichere Aussage zum kardiovaskulären Nutzen und möglichen Risiken der Behandlung klimakterischer Beschwerden in der Peri- und frühen Postmenopause mit HRT möglich, auch nicht unter anderen Gestagenen und Applikationsformen.

### Präventive Effekte auf Risikofaktoren

Biologisch denkbar wäre allerdings ein günstiger Effekt einer Hormonsubstitution auf arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, denn: Östrogene senken das LDL-Cholesterin sowie das Lipoprotein a, erhöhen das HDL-Cholesterin und können Koronarverkalkungen entgegenwirken. WHI und HERS haben übereinstimmend gezeigt, dass die HRT den altersabhängigen Gewichtsanstieg vermindert, einer zentralen Adipositas entgegenwirkt und somit das Risiko für eine Insulinresistenz und die Inzidenz von

Diabetes mellitus Typ 2 senkt. Allerdings können die Wirkungen entsprechend der Gestagenkomponente differieren: MPA erhöht (im Schnitt) den Blutdruck und senkt das HDL-Cholesterin, während sich Gestagene ohne glukokortikoide Partialwirkung gegenüber dem HDL-Cholesterin neutral verhalten und den Blutdruck senken können.

### Zerebrovaskulärer Effekt?

Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit postmenopausalen, zu Studienbeginn 50- bis 79-jährigen Frauen – mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte vaskuläre Vorerkrankung – zeigte ein *erhöhtes Risiko für zerebrale Insulte* unter Therapie mit 0,625 mg/Tag *konjugierten Östrogenen* (ET) (HR 1,39; 95%-KI, 1,10–1,77). Dies entsprach 44 versus 32 Ereignissen (Verum/Plazebo) pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr.

Zur *Kombinationstherapie* (EPT) liegen nur Ergebnisse von kontrolliert-randomisierten Studien mit 0,625 mg/Tag konjugierten Östrogenen und kontinuierlich 2,5 mg/Tag MPA vor, die ein *ähnlich erhöhtes Risiko wie die Monotherapie* zeigen: Die HR für ischämische Insulte betrug 1,44 (95%-KI, 1,09–1,90), entsprechend 26 versus 18 Ereignissen pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Die HR für hämorrhagischen Schlaganfall betrug 0,82 (95%-KI, 0,43–1,56; entsprechend 4 vs. 4 Ereignissen pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr). 80% der Insulte waren ischämischen Ursprungs. Die Letalität und die Mortalität waren nicht erhöht.

*Bei Frauen nach einem Herzinfarkt* erreichte der Unterschied zwischen behandelten Frauen unter derselben HRT-Kombination und der Kontrollgruppe keine Signifikanz für nicht tödliche Schlaganfälle (HR 1,18; 95%-KI, 0,83–1,66), für tödliche Schlaganfälle (HR 1,61; 95%-KI, 0,73–3,55) sowie für transiente ischämische Attacken (HR 0,90; 95%-KI, 0,57–1,42). 85% der Schlaganfälle waren ischämisch. Selbst bei spätpostmenopausalen Frauen nach einem ersten Schlaganfall ergab sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,8 Jahren kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit erneuter Schlaganfälle (Frauen unter oralem Östradiol, 1 mg/Tag, zur Sekundärprävention versus Plazebo (HR 1,1; 95%-KI, 0,8–1,4).

**Empfehlungen und Statements gemäss Evidenz- und Konsensstärke**

Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Stand 9/2009)

Konsensstärke: A = starker Konsens bis B

**A Risiko für koronare Herzkrankheit**

- Eine HRT ist **nicht** zur Primär- oder Sekundärprävention der KHK indiziert. (B)
- Zur Primär- und Sekundärprävention stehen andere Strategien zur Verfügung, deren Wirksamkeit bewiesen ist. (A)

**B Risiko für zerebralen Insult**

- Eine HRT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult. (LoE Ia) (A)
- Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HRT eingehen. (A)

**C Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien (VTE)**

- Eine orale HRT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien (VTE). (LoE Ia) (A)
- Das erhöhte VTE-Risiko muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HRT eingehen, wobei das Risiko während des ersten Jahres besonders hoch ist und sich bei weiteren VTE-Risikofaktoren zusätzlich erhöht. (A)

Die kontrollierten Studien mit Schlaganfall als einem definierten klinischen Endpunkt zeigen uneinheitliche Ergebnisse zum Risiko für einen Schlaganfall unter HRT, wobei das Risiko in beiden Armen der WHI, den beiden grössten Studien, Signifikanz erreichte. *Man muss also mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle sowohl unter ET als auch unter EPT rechnen.*

**Schlaganfallrisiko erhöht sich mit der Therapiedauer**

Insofern unterscheidet sich das zerebrovaskuläre vom kardiovaskulären Risiko. Möglicherweise ist die zerebrovaskuläre Risikoerhöhung auf den thrombogenen Effekt einer HRT zurückzuführen. Das würde die Erhöhung der Rate ischämischer Insulte ohne verändertes Risiko für hämorrhagische Insulte erklären. Allerdings zeigt sich im Unterschied zu Thromboembolien kein erhöhtes Risiko im ersten Anwendungsjahr, sondern eine Zunahme des Risikos mit der Einnahmedauer. Da das Risiko auch unter ET beobachtet wird, ist es der Östrogenkomponente zuzuschreiben und scheint daher unabhängig von der Art der Gestagenkomponente zu sein.

Das Risiko für einen Schlaganfall unter HRT ist zwar gering, aber ein zerebraler Insult ist ein folgenschweres Ereignis mit möglicher Behinderung. Deshalb sollte in jedem Fall bei Einleitung einer ET oder EPT auf das Risiko hingewiesen werden, auch im jüngeren Alter, in dem ein sol-

ches Ereignis zwar selten ist, aber aufgrund der Lebenserwartung besondere Implikationen hat.

**Effekt auf die Gefässe?**

Die WHI als randomisierte, kontrollierte Studie mit der beschriebenen Teilnehmerinnengruppe ohne bekannte vaskuläre Vorerkrankung zeigte unter 0,625 mg/Tag konjugierten Östrogenen (ET) ein signifikant erhöhtes Risiko für Thrombosen (adjustierte HR 1,47; 95%-KI, 0,87–2,47; entsprechend 21 vs. 15 Ereignissen pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr). Fast ebenso erhöht war das Risiko für thromboembolische Ereignisse (adjustierte HR 1,33; 95%-KI, 0,86–2,08; entsprechend 28 vs. 21 Ereignisse pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr). Zur Kombinationstherapie liegen nur Daten unter 0,625 mg/Tag konjugierte Östrogene und kontinuierlich 2,5 mg/Tag MPA vor. Die WHI ergab auch unter der EPT ein signifikant erhöhtes Thrombose-Risiko (adjustierte HR 2,06; 95%-KI, 1,57–2,70; entsprechend 35 [Hormongruppe] vs. 17 Ereignisse). In HERS ergab sich bei Frauen nach einem Herzinfarkt ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse unter derselben kombinierten Behandlung (HR 2,89; 95%-KI, 1,50–5,58; entsprechend 34 vs. 12 Ereignisse pro 10 000 Frauen/Anwendungsjahr).

In der WHI sind Risikogruppen für Thromboembolien unter HRT identifiziert worden. *Das Risiko für Thrombosen steigt mit dem Lebensalter an:* Vergli-

chen mit den 50- bis 59-jährigen Frauen beträgt die Hazard Ratio bei den 60- bis 69-Jährigen 4,28 (95%-KI 2,38–7,72) und bei den 70- bis 79-Jährigen 7,46 (95%-KI, 4,32–14,38). Gegenüber normalgewichtigen hatten übergewichtige Frauen eine HR von 3,80 (95%-KI, 2,08–6,94) und adipöse Frauen eine HR von 5,61 (95%-KI, 3,12–10,11). Faktor-V-Leiden erhöhte die HR für Thrombose auf 6,69 (95%-KI 3,09–14,49).

**Risiko für Thromboembolien bei über 60-Jährigen mindestens verdoppelt**

Unter oraler ET und EPT vervielfacht sich das Risiko für eine venöse Thrombose und Lungenembolie in allen kontrollierten Studien. Dafür scheint in erster Linie der thrombogene Effekt von Östrogen verantwortlich zu sein. Das absolute Risiko ist zwar gering und geht in den Studien nicht mit erhöhter Letalität einher. Allerdings muss über das Risiko und die klinischen Frühzeichen einer Thrombose aufgeklärt werden; Hinweise auf ein erhöhtes Risiko sollten sorgfältig eruiert werden. Dazu gehören *Übergewicht und Adipositas mit einem vier- bis sechsfach erhöhten Risiko, höheres Alter ab dem 60. Lebensjahr mit einem altersabhängig vier- bis achtfach erhöhten Risiko und eine thrombophile Mutation wie Faktor-V-Leiden mit einer zusätzlichen Verdoppelung des ohnehin erhöhten Risikos.*

Eine Familien- oder Eigenanamnese für Thrombosen kann ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko sein. Wegen des anfänglich etwa vierfach erhöhten Thromboembolierisikos erfordert das erste Einnahmejahr besondere Vorsicht und Aufmerksamkeit. Nach den bisherigen Daten geht eine transdermale Applikation vermutlich mit einer geringeren Risikoerhöhung einher. Ein erheblich erhöhtes Risiko für Thromboembolien ist eine relative oder absolute Kontraindikation für die Hormonsubstitution. ■

**Dr. med. Richard Eyer mann**  
 Facharzt für Kardiologie/  
 Angiologie/Kinderkardiologie  
 Kinder- und Jugendmedizin  
 und Allgemeinärzt / Sportmedizin  
 Therese-Giehse-Allee 57  
 D-81739 München  
 E-Mail:  
 Richard.Eyer mann@web.de

Interessenkonflikte: keine.  
 Literatur beim Verfasser.