

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

9. Jahrgang 2002
Nummer 2/2002

A. O. Mueck
Hormonsubstitution zur Prävention des Herzinfarktes?
J Menopause 2002; 9 (2): 7–8

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

HORMONSUBSTITUTION ZUR PRÄVENTION DES HERZINFARKTES?

HORMON-
SUBSTITUTION
ZUR PRÄVENTION
DES HERZ-
INFARKTES?

Hormone replacement therapy for prevention of coronary artery disease?

Summary

Results of HERS and interim reports of increased embolic risk in WHI caused the American Heart Association (1999, 2001) to recommend that HRT should not be initiated for secondary prevention, and not for the sole purpose of primary prevention. Due to lacking data alternatives like soy and SERMs could not be recommended. If HRT is indicated, CEE/MPA should not be initiated in older women with coronary artery disease (CAD). It is prudent to follow those recommendations, although about 40 observational studies have documented primary prevention, and several concerns regarding HERS have been reported. The reduction of cardiovascular events in MORE (2002), although important new findings, requires confirmation in RUTH, since CAD is no primary endpoint. In other studies like PHASE patient samples and study duration have been too small for relevant conclusions.

However, there is encouraging news. Initial risk with HRT may be limited to special subgroups like users of digitalis or patients with genetic mutations (factor II, V; ACE, NO, HDL-C); in contrast patients like smokers or with high Lp(a) may particularly benefit from HRT. Low dose estradiol (without progestin addition) was shown to slow progression of atherosclerosis as effective as statins (EPAT). However, as demonstrated recently in the Cardiovascular Health Study, in older women favourable estrogenic vascular effects may be limited to primary prevention. As secondary prevention remains questionable, the dosage of progestin as well as of estradiol should be minimized to reduce cardiovascular risks; in hysterectomized patients no progestin should be added.

Key words: hormone replacement therapy, coronary artery disease, primary prevention, secondary prevention

(a) besonders von einer HRT profitieren. Niedrig dosiertes Estradiol (ohne Gestagenzugabe) konnte in der EPAT-Studie so wirksam wie Statine die Progression einer Atherosklerose verhindern. Allerdings sind die günstigen estrogenen vaskulären Effekte möglicherweise nur hinsichtlich einer Primärprävention wirksam, wie kürzlich in der Cardiovascular Health Study gezeigt wurde. Da eine Sekundärprävention fraglich bleibt, sollte die Dosis des Gestagens, aber auch des Estrogens, möglichst niedrig gewählt werden, um kardiovaskuläre Risiken zu vermindern; bei hysterektomierten Patientinnen sollte kein Gestagen verwendet werden.

EINLEITUNG

Die Morbidität und Mortalität postmenopausaler Frauen, die durch eine Hormonsubstitution (HRT) beeinflusst werden kann, betrifft vor allem koronare Herzerkrankungen (KHK, v. a. Herzinfarkt), Osteoporose, Brustkrebs und Endometriumkarzinom. Absolut und relativ ist die Inzidenz für die KHK bei weitem am höchsten [1], obwohl subjektiv für die Frauen sicher die Risikokonstellation für Brustkrebs die wichtigste Rolle spielt (Abb. 1). Nach der Menopause steigt die Häufigkeit der KHK steil an, besonders stark bei ovariectomierten Patientinnen [2]; parallel wird für verschiedene Risikomarker wie LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Lipoprotein (a) oder vaskuläre Marker wie Endothelin ein Ansteigen gesehen, was bereits auf Zusammenhänge mit Estradiolwirkungen hinweist [3, 4].

Zahlreiche experimentelle *In-vitro*- und *In-vivo*-Befunde sprechen für eine kardiovaskulär protektive Wirkung von Estrogenen, die hinsichtlich einer Primärprävention durch Hormonsubstitution bei postmenopausalen Frauen durch ca. 40 Beobachtungsstudien mit klinischen Endpunkten (Infarktrate, kardiovaskuläre

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der HERS-Studie und Zwischenberichte der WHI-Studie veranlaßten die American Heart Association (1999, 2001) zur Empfehlung, keine HRT zur Sekundärprävention und auch nicht zum ausschließlichen Zweck einer Primärprävention zu beginnen. Aufgrund fehlender Daten könnten auch keine Alternativen wie Soja oder SERMs empfohlen werden. Soweit eine HRT angezeigt ist, wird von einem Beginn mit equinen Estrogenen/MPA bei älteren Frauen mit KHK abgeraten. Es empfiehlt sich, diesen Empfehlungen zu folgen, obwohl ca. 40 Beobachtungsstudien eine Primärprävention

gezeigt haben und es verschiedene Einwände betreffend HERS gab. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in MORE (2002) ist ein wichtiges neues Ergebnis, das jedoch durch die RUTH-Studie bestätigt werden muß, da KHK kein primärer Endpunkt ist. Für andere Studien wie PHASE sind aufgrund geringerer Fallzahlen und zu kurzer Dauer keine relevanten Folgerungen möglich.

Es gibt jedoch ermutigende Neuigkeiten: Das initial erhöhte Risiko unter HRT ist möglicherweise nur auf bestimmte Subgruppen begrenzt, wie Patientinnen unter Digitalis oder mit genetischen Mutationen (Faktor II, V, ACE, NO, HDL u. a.). Demgegenüber könnten etwa Raucherinnen oder Frauen mit initial hohem Lipoprotein

Mortalität) bestätigt wird. Die bisher einzige placebokontrollierte Doppelblindstudie unter Bewertung klinischer Endpunkte bei postmenopausalen Patientinnen mit vorbestehenden koronaren Herzerkrankungen (HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, 1998) hat bei vierjähriger Behandlung von insgesamt 2763 Frauen jedoch keinen protektiven Hormoneffekt gezeigt, es wurden im Gegenteil ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse im ersten Jahr und insgesamt ein ca. dreifach höheres venöses Thromboseisiko nachgewiesen [5]. Dies, sowie erste negative Zwischenberichte der angelaufenen WHI-Studie (Women's Health Initiative), der bisher einzigen placebokontrollierten Interventionsstudie zur Primärprävention, hat dazu geführt, daß in jüngster Zeit der Wert einer HRT für die Prävention koronarer Herzerkrankungen und insbesondere hinsichtlich Herzinfarkts generell in Frage gestellt wird.

PRIMÄRPRÄVENTION DURCH HRT

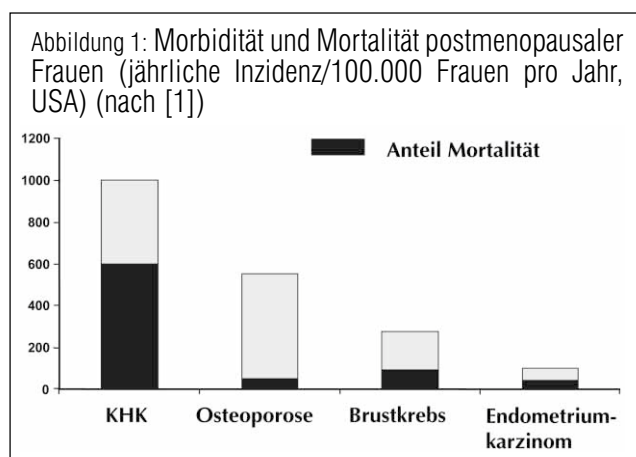
Nahezu übereinstimmend zeigen epidemiologische Studien bei Frauen ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos, nach (Meta-)Analysen Anfang der 90er Jahre bis 50 % [6–9]. Die jüngste Metaanalyse, durchgeführt von den als besonders kritisch eingeschätzten Epidemiologinnen Barrett-Connor und Grady, ergibt sowohl für die Estrogenmonotherapie als auch für die Estrogen/Gestagen-Behandlung eine Risikoreduktion um 30–40 % [10]. Die Übereinstimmung von über 40 Fallkontroll- und Kohortenstudien, die allerdings zum Teil lange Behandlungszeiten beinhalten,

sowie die hohen Fallzahlen müssen als Belege dafür gewertet werden, daß eine Prävention bei postmenopausalen Frauen ohne kardiovaskuläre Vorbelastung mit einer HRT möglich ist. Beispielsweise zeigt die seit 1976 laufende „Nurses' Health-Studie“, begonnen mit primär 121.700 Krankenschwestern im Alter von 30–55 Jahren und zweijährig mittels Fragebogen ausgewertet, in allen diesbezüglichen, über die Jahre mehrfach durchgeführten Analysen einen kardiovaskulär präventiven Effekt; die letzte Auswertung im Jahre 2000 umfaßte dabei 70.533 Frauen [11] – die gleiche Studie, die andererseits in erster Linie herangezogen wird, wenn das Risiko venöser Thrombosen oder das potentielle Risiko eines Mammakarzinoms unter HRT beschrieben wird, d. h. auch hier werden „Beobachtungsstudien“ für eine Bewertung herangezogen!

Positive Ergebnisse mit Nachweis eines protektiven Effekts finden sich auch in den jüngsten Studien, die etwa im Zeitraum seit der Publikation von HERS zur Primärprävention veröffentlicht wurden, d. h. in den oben genannten Metaanalysen noch nicht berücksichtigt wurden. So zeigte sich in einer schwedischen Kohortenstudie mit 9236 Frauen [12] sowie auch in einer amerikanischen Fallkontrollstudie mit 850/1974 Frauen [13] unter HRT eine signifi-

kante Reduktion myokardialer Infarkte um 30 % [13] und in einer britischen Fallkontrollstudie mit 1013/5000 Frauen, ausgewählt aus einer Studienkohorte von 164.769 Frauen, eine Reduktion sowohl durch verschiedene orale Estrogene als auch durch transdermal verabreichtes Estradiol um nahezu 50 %, bei Zugabe von Gestagen allerdings „nur“ um 20 % [14]. Eine protektive Wirkung wurde auch in einer Kohortenstudie mit 2196 Frauen nach natürlicher Menopause hinsichtlich einer Primärprävention der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nachgewiesen, die (unter Berücksichtigung der dafür bekannten Risikofaktoren) signifikant um 52 % reduziert wurde, was auf die Bedeutung der direkten hormonalen Gefäßwirkungen hinweist [15].

Diese positiven Ergebnisse hinsichtlich eines primärpräventiven Effekts einer HRT sind bis heute nicht widerlegt worden. Diese wichtige Feststellung gilt auch unter dem Aspekt, daß in einer aktuellen Zwischenauswertung der laufenden WHI-Studie weiterhin mehr Myokardinfarkte, Hirninsulte und Thromboembolien unter HRT gefunden werden als im Placeboarm [16]. Abgesehen davon, daß in dieser Studie nur ein einziges Präparat geprüft wird (wie in HERS equine Estrogene 0,625 mg kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat [MPA] 2,5 mg, außerdem ein Arm ohne Gestagen), ist der Anstieg jedoch geringer als 0,5 % pro Jahr und insgesamt niedriger, als nach bisherigen Populationsstudien sowohl in der Placebo- als auch in der HRT-Gruppe zu erwarten wäre [16, 17]. Einbezogen in diese Studie wurden über 27.000 Patientinnen, und bisher ist nicht überprüft bzw. nicht mitgeteilt worden, inwieweit die erhöhte Zahl der kardiovaskulären Ereignisse in der Hormongruppe nicht durch bereits vorbestehen-



de Risiken bedingt ist, d. h. inwie-
weit im Einzelfall wirklich hinsicht-
lich einer „Primärprävention“ geprüft
wird.

SEKUNDÄRPRÄVENTION DURCH HRT

Bereits Mitte der 60er Jahre veran-
laßten die im Lipidprofil positiven
Estrogeneffekte die Durchführung
des sogenannten „Coronary Drug
Project“, der ersten placebokontrol-
lierten Interventionsstudie zur Prü-
fung einer Sekundärprävention, durch-
geführt mit equinen Estrogenen bei
ca. 8000 Männern mit früheren ge-
sicherten Herzinfarkten. Die Studie
wurde vorzeitig abgebrochen, v. a.
wegen einer erhöhten Rate von ve-
nösen Thromboembolien [18, 19].
Es wurde somit der Nachweis bereits
damals nicht erbracht, daß bei vor-
bestehender KHK die durch equine
Estrogene bewirkten positiven Lipid-
veränderungen mit einer klinisch
verifizierbaren kardiovaskulären Pro-
tektion verbunden sind, wobei in
dieser Studie mit 2,5 mg täglich ver-
abreichten equinen Estrogenen aller-
dings extrem hohe Dosierungen ver-
wendet wurden. Eine erst kürzlich
durchgeführte Nachanalyse dieser
frühen Studie ergibt, daß das Risiko
insbesondere zu Beginn
der Estrogenbehandlung
bestand [20] – ganz analog
der 1998 publizierte HERS-Studie,
in der sich bei postmenopausalen
Frauen mit der heute zu-
meist (noch!) üblichen
Dosis von 0,625 mg
equinen Estrogenen, kom-
biniert mit 2,5 mg MPA,
gleichermaßen kein klini-
scher Effekt hinsichtlich
einer Sekundärprävention
zeigte. Auch in HERS sind
es v. a. venöse Thrombo-
embolien – dreimal häufi-
ger in der Estrogengruppe –

die einen Nutzeffekt in Frage stellen
[21].

Diese ernüchternden Ergebnisse zur
Sekundärprävention mit einer HRT
fanden eine gewisse Bestätigung
durch die 2000 publizierte Estrogen
Replacement and Arteriosclerosis
(ERA)-Studie [22], meines Wissens
bisher die einzige doppelblinde,
placebokontrollierte Angiographie-
studie bei postmenopausalen Frauen
mit koronarangiographisch verifizier-
ter KHK (n = 309), in der mit glei-
chem Präparat und gleicher Dosie-
rung wie in HERS nach dreijähriger
Behandlung keine angiographischen
Veränderungen gefunden wurden,
wobei diese allerdings nur bedingt
den Effekt auf Klinik und Mortalität
reflektieren können.

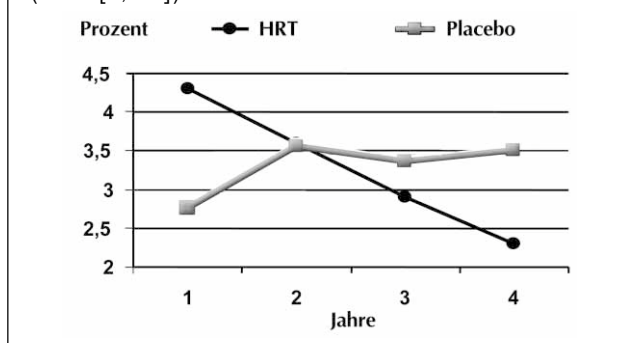
Die Autoren von HERS und ERA
weisen jedoch selbst darauf hin, daß
ihre Ergebnisse primär nur für das
verwendete Präparat in der ange-
wandten Dosierung und Kombina-
tion gelten können und nicht auf
eine Primärprävention zu übertragen
sind. Diese Feststellung erscheint im
Grunde trivial – wer würde z. B. auf
den Gedanken kommen, die Ergeb-
nisse einer (einzigen) Blutdruckstudie
mit reserpinhaltigen Pharmaka auf
die ganze Gruppe der verfügbaren
Antihypertensiva und dann noch
unabhängig vom Ausgangsblutdruck
zu übertragen! Dennoch ist insbe-

sondere in den Kommentaren von
Internisten besonders auffallend, daß
die Ergebnisse von HERS häufig kri-
tiklos auf die ganze HRT übertragen
werden [23].

Allerdings wurde in zahlreichen
publizierten Kommentaren zu HERS
doch auch sehr kritisch Stellung ge-
nommen. Auf die Problematik der
Verwendung speziell von MPA, der
Art und Dosis des angewandten
Estrogens oder auch einer kontinuier-
lichen statt sequentiellen Kombina-
tion wurde hingewiesen, und es wur-
den auch verschiedene Mängel bzw.
Einschränkungen in der Aussagekraft
von HERS festgestellt [z. B. 17, 24–
28]. So sollte im Ergebnis primär das
hohe Durchschnittsalter (66,7 Jahre)
der Frauen beachtet werden; die mit-
tlere Studiendauer sei mit 4,1 Jahren
zu kurz gewesen, da ursprünglich
5 Jahre kalkuliert wurden; limitiert
sei die statistische Power auch durch
die geringere als kalkulierte Häufig-
keit der primären Studienendpunkte;
auffallend in diesem Zusammenhang
ist die relativ geringe Häufigkeit in
der Placebogruppe im ersten Studi-
enjahr (Abb. 2).

Ein Einwand, der kürzlich vor allem
nach einer Stellungnahme des
„Zürcher Gesprächskreises“ als be-
sonders wichtig herausgestellt wurde
[17], ist, daß aufgrund der Komedika-
tion bzw. der bei KHK üblichen
internistischen Behandlung
beim Großteil der rekrutier-
ten Patientinnen die therapeu-
tischen Möglichkeiten
bereits weitgehend ausge-
schöpft waren (z. B. 78 %
mit ASS, 45 % mit Lipid-
senkern behandelt), so daß
es von vornherein fraglich
erscheinen mußte, ob durch
eine HRT noch ein zusätzli-
cher Benefit zu erreichen
war. Unterstützt wird dieser
möglicherweise wichtigste
Einwand durch die Tatsa-
che, daß verschiedene
Wirkungen der Estrogene
über ähnliche oder gleiche

Abbildung 2: Rate unerwünschter kardiovaskulärer Ereig-
nisse in HERS in Abhängigkeit von der Dauer der Studie
(nach [5, 26])



Mechanismen ablaufen, wobei dies allerdings nicht ausschließt, daß additive Effekte erfolgen könnten.

Gegen letzteres scheint zu sprechen, daß in der kürzlich publizierten randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten EPAT-Studie (Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial) bei zweijähriger Behandlung mit 1 mg Estradiol (ohne Gestagenzusatz!) nach Messungen der Intima-media-Dicke ein positiver Estrogen-effekt vergleichbar dem von Statinen festgestellt wurde, jedoch keine additive Wirkung [29]. Allerdings wurden in EPAT primär gesunde Frauen geprüft; weiters ist der Studienendpunkt ein Marker für die Atheroskleroseprogression und nicht für die vaskuläre Funktion. In einer Reihe von eigenen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß sich die vaskuläre Funktion durch Kombination von Estradiol mit Statinen additiv verbessern kann [30–34], wie am Beispiel der Abbildung 3 ersichtlich wird. Dies spielt vor allem in der Akutphase eine Rolle, wenn es z. B. um die regulative Abwehr kardial ischämischer Sensationen oder auch vasokonstriktorischer Gestageneffekte geht. Weiters können durch Kombination mit Statinen auch die durch Estrogene bedingten, ungünstigen proinflammatorischen Prozesse wie Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) abgemildert werden, wodurch sich das Thrombosierisiko senken läßt.

In diesem Zusammenhang erscheint die Feststellung wichtig, daß in den ersten Wochen nach Beginn von HERS signifikant mehr Patientinnen in der Placebogruppe (22 %) als in der Verumgruppe (18 %) waren, die eine Behandlung mit Statinen begannen, vermutlich aufgrund der höheren LDL-Cholesterinwerte [5]. Statine sind die erwiesenermaßen wirk-

samste Strategie für eine Sekundärprävention und haben sich gerade auch in der Akutphase als besonders protektiv herausgestellt, so daß solche Unterschiede (zusätzlich zu ungünstigen Effekten der angewandten HRT nach frischem Infarkt) mit dazu beitragen können, warum es in HERS initial zu einer relativ zur Placebogruppe höheren Häufigkeit kardialer Ereignisse kam.

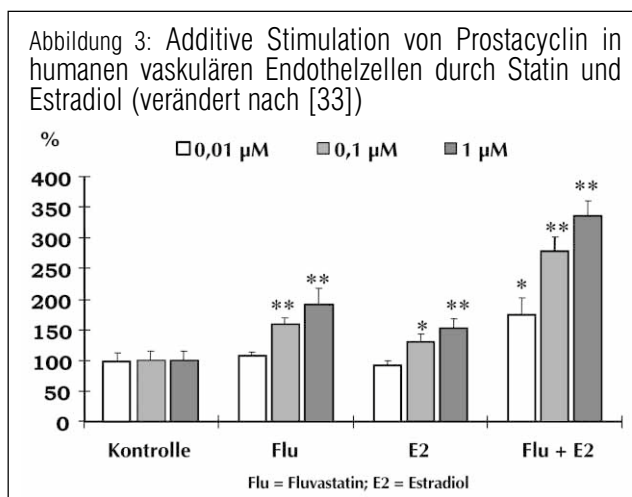
In der Tat konnte kürzlich durch eine Nachauswertung der HERS gezeigt werden, daß durch eine Statinbehandlung offensichtlich der kurzfristige Risikoanstieg verhindert werden kann [35]: Insgesamt standen 1467 Frauen unter einem Statin, während 1004 Frauen trotz stattgefundenem koronarem Ereignis keine Lipidsenker erhielten. Unabhängig vom Gebrauch von Hormonen erlitten Frauen unter Statintherapie weniger Infarkte und koronare Todesfälle (27,3 vs. 37,7 %; RR 0,81) und venöse thromboembolische Ereignisse (2,9 vs. 5,5 %, RR 0,44). Dies resultierte in einer deutlich niedrigeren Gesamt mortalität der mit Statinen behandelten Patientinnen (18,4 vs. 26,8 %; RR 0,78). Für die Frauen unter HRT, die im ersten Jahr gleichzeitig unter Statinen standen, gab es keine signifikante Risikohö- hung für kardiovaskuläre und thrombo-

embolische Ereignisse. Somit werden die experimentellen Daten auch klinisch belegt, und es spricht einiges dafür, die Kombination Statine und HRT, insbesondere bei Risikopatientinnen, weiter zu prüfen.

Diese „early risk – later benefit“-Diskussion hat sich als eine zentrale Frage herausgestellt [16], da dieses Ergebnis der HERS-Studie – abgesehen von der bereits genannten initialen Risikohö- hung auch im (abgebrochenen) Coronary Drug Project zur Sekundärprävention bei Männern [20] – durch weitere, kürzlich publizierte Studien bestätigt wird. So wurden in der mit über 100.000 Krankenschwestern laufenden Nurses' Health Study 2245 postmenopausale Patientinnen mit KHK identifiziert und analog zu HERS ausgewertet [36]. Als relatives Risiko (RR, multivariate Analyse) ergab sich nach einjähriger hormonaler Behandlung 2,1, nach zwei Jahren 1,1 und ab dem dritten Jahr 0,56. Dies bedeutet, daß ab dem dritten Jahr der HRT bei Frauen mit KHK eine kardiovaskuläre Protektion gesehen wird, die vergleichbar mit dem präventiven Effekt bei den Frauen ohne KHK ist, wie die letzte Auswertung der gleichen Studie hinsichtlich der Primärprävention zeigt [11]. Das im ersten Behandlungsjahr mit HRT er-

höhte Risiko war nur für die Frauen mit früherem Infarkt festzustellen, was auf die besondere Bedeutung hämodynamisch ungünstiger Mechanismen hinweist [36].

Auch in einer Kohortenstudie mit 981 postmenopausalen Frauen nach Infarkt [37] wurde zu Beginn der Hormonbehandlung, und zwar bereits in den ersten 60 Tagen, ein relatives Risiko von 2,1 für Re-Infarkte festgestellt, aber bei Behandlung länger als ein Jahr eine kardiovaskuläre Protektion (RR 0,76). Auf-



fallend waren auch in einer Kohortenstudie mit 114.724 Frauen Zeichen im EKG von insgesamt 7800 mit HRT behandelten Frauen, gemessen in der Hospitalphase direkt nach Infarkt, die auf Ischämie und/oder veränderte kardiale Perfusion hinweisen können, wobei jedoch auch in dieser Studie mit einer um 35 % verringerten kardiovaskulären Mortalität eine Protektion festgestellt wurde [38]. Analog zeigte sich in einer gerade im JACC publizierten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie unter i.v.-Injektion von Estrogen und anschließender oraler Behandlung mit equinen Estrogenen bei 293 postmenopausalen Frauen mit instabiler Angina pectoris akut keinerlei Besserung der Ischämiezeichen oder eine positive klinische Wirkung [39], wobei allerdings bereits eine standardisierte antiischämische Therapie bestand. Generell wurde aufgrund experimenteller *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen darauf hingewiesen, daß sich vor allem in Akutphasen hohe Estrogendosen ungünstig auswirken können [40].

In allen bisher hier zur Sekundärprävention aufgeführten Studien mit klinischen Endpunkten wurden ausschließlich oder vorwiegend equine Estrogene in Kombination mit MPA geprüft. Die bisher einzige placebokontrollierte Studie mit Prüfung einer anderen Präparation ist die PHASE-Studie (Papworth HRT Atherosclerosis Study), in der primär für 255 Frauen mit KHK eine Behandlung mit transdermalestem Estradiol mit und ohne Norethisteronacetat (NETA) über 4 Jahre geprüft werden sollte [41]. Vergleicht man mit den in HERS rekrutierten 2763 Frauen (mit einer Fallzahlberechnung für nur einen Verumarm!), sind die Gruppen bzw. Subgruppen in PHASE viel zu klein, um auf klinische Endpunkte zu prüfen (Pflaster: n = 58; Pflaster/NETA: n = 76). Dazu kommt vor allem auch, daß 39 % der in den Hormongruppen rekrutierten Patientinnen bereits nach (im Mittel) 7 Monaten

die Therapie vorzeitig abbrechen, wodurch eine valide Aussage kaum möglich wird. Der wichtigste Abbruchgrund waren Blutungen, was darauf hinweist, daß möglicherweise relativ junge Frauen anbehandelt wurden (bekannte initiale Blutungen unter kontinuierlich-kombinierter Therapie, fehlende Angaben zum Alter der Patientinnen und zur Dosis der Präparate, vermutlich Pflaster mit 0,05 mg/die Estradiol, bisher nur Abstractpublikation). Soweit eine Behandlung bzw. Analyse in der Studie erfolgte, ergab sich im Vergleich zu Placebo kein Unterschied, d. h., Hinweise auf eine initiale Risikoerhöhung durch transdermales Estradiol mit oder ohne NETA fanden sich nicht.

Von Interesse zur Frage alternativer Therapien ist eine kürzlich publizierte Auswertung der noch laufenden MORE-Studie, in der primär 60 mg bzw. 120 mg/die Raloxifen (n = 2557 bzw. 2572) vs. Placebo (n = 2576) hinsichtlich der Wirksamkeit für eine Osteoporoseprävention verglichen werden [42]. Insgesamt wurden aus diesen großen Kollektiven 1035 Frauen mit vor Studie entweder kardiovaskulären Risikofaktoren oder bereits bestehender KHK identifiziert. Im Vergleich der Frauen unter 60 mg oder 120 mg Raloxifen (jeweils 369 Patientinnen) mit der Placebogruppe (317 Frauen) ergab sich für innerhalb von vier Jahren eine Reduktion von koronaren Ereignissen um 39 % (nicht-letal) bzw. 21 % (letal). Dieser Effekt einer Sekundärprävention war allerdings nicht signifikant, und die Fallzahl ist für die Auswertung hinsichtlich klinischer Endpunkte – vergleicht man mit HERS bzw. entsprechenden z. B. Statinstudien – auch zu gering. Eine Signifikanz ließ sich hinsichtlich der Reduktion von Hirninsulten berechnen, wobei allerdings in den beiden Raloxifengruppen insgesamt nur 12 Fälle (im Vergleich zu 14 in der Placebogruppe) auftraten.

Wichtiger erscheint die Beobachtung, daß es keine Hinweise auf eine

initiale Risikoerhöhung für kardiale Ereignisse unter der Raloxifenbehandlung gab. Die Analyse hinsichtlich einer Prävention im Gesamtkollektiv der 7705 Frauen ergab allerdings trotz vierjähriger Behandlung weder für kardiale Ereignisse (Infarkte) noch für Hirninsulten einen Hinweis auf Protektion, d. h., nach diesen Ergebnissen scheint Raloxifen für eine Primärprävention nicht geeignet. Einschränkend ist jedoch zu vermerken, daß dies festzustellen, nicht primäres Ziel der MORE-Studie ist, so daß für eine abschließende Bewertung die Ergebnisse der RUTH (Raloxifene Use for The Heart)-Studie abgewartet werden müssen, die erst in einigen Jahren vorliegen werden.

KONSENSUS-STELLUNGEN

In verschiedenen, auch interdisziplinären Stellungnahmen wurde in den letzten drei Jahren darauf hingewiesen, daß im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung ein potentieller Nutzen der Hormonsubstitution hinsichtlich einer Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen weiterhin in Betracht gezogen werden sollte, so z. B. in einer nach HERS ersten gemeinsamen Stellungnahme (1999) der *Berufsverbände der Gynäkologen und Internisten* [43]. Nach einem im Jahr 2000 publizierten Konsensuspapier der *European Heart Association* sind eine eindeutige Indikation für Estrogene bestimmte Formen von Dyslipoproteinämien, die auch durch die erforderliche Kombination mit Gestagenen nicht eingeschränkt wird, sowie spezielle kardiovaskuläre Indikationen, wie v. a. das Syndrom X (typische Symptomatik der Angina pectoris, pathologisches Belastungs-EKG, aber normaler Befund bei Koronarangiographie) [44].

Im ersten nach HERS gemeinsamen Konsensus der *American Heart Association (AHA)* und des *American*

College of Cardiology (ACC) (1999) wird die Hormonsubstitution als mögliche Maßnahme für eine Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen weiterhin genannt, allerdings im Gegensatz zum Konsensus aus dem Jahre 1995 nur als „Option“ und nicht als Basisstrategie für alle postmenopausalen Frauen [45, 46]. Dabei soll das individuelle Nutzen-Risiko-Profil berücksichtigt werden, d. h., neben den kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Rauchen, Diabetes, Adipositas, Hypertonie, soll auch das anamnestische Risiko hinsichtlich Thromboembolien, Osteoporose und Brustkrebs in die Entscheidung für oder gegen eine HRT eingebunden werden. In diesem Konsensus wird allerdings darauf hingewiesen, daß eine sorgfältige, individuelle Wahl der HRT erfolgen sollte. Vom Beginn einer HRT mit equinen Estrogenen in Kombination mit MPA, d. h. dem in HERS angewandten Präparat, wird bei älteren Frauen mit vorbestehenden koronaren Herzkrankungen abgeraten. Weiters könnten aufgrund fehlender Daten auch nicht Alternativen zur HRT wie Phytoestrogene (Sojapräparate) oder SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators – derzeit nur Raloxifen eingeführt) für eine kardiovaskuläre Protektion empfohlen werden.

Noch kritischer war die letzte Stellungnahme der American Heart Association (AHA) aus dem Jahr 2001 formuliert, in der sich die AHA klar gegen eine Verschreibung einer HRT zum Zwecke einer Sekundärprävention ausspricht und derzeit auch die HRT nicht als abschließliche Indikation zur Vorbeugung (Primärprävention) von kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) empfiehlt [47]. Allerdings hatten sich die zum Teil gleichen Autoren dieser Experten-Gruppe nur wenige Monate vorher im Rahmen eines Positionspapiers der *Internationalen Menopausengesellschaft* wesentlich positiver geäußert [48], was kürzlich in Stellungnahmen von Experten der

European Menopause Society auch entsprechend kritisch vermerkt wurde [49].

Bei bereits länger bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen braucht jedoch nach den Empfehlungen der AHA eine laufende HRT nicht abgesetzt werden. Im akuten Fall eines Infarktes wird zum Absetzen der HRT geraten, oder aber auch alternativ zur Weiterführung der HRT, falls eine entsprechende Antikoagulation durchgeführt wird. Mein Kommentar dazu bzw. im Zusammenhang mit einer Stellungnahme der *Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie* war, daß das abrupte Absetzen einer HRT, insbesondere einer hochdosierten HRT, aufgrund experimenteller Daten und theoretischer Überlegungen nicht zu empfehlen ist, da sich Hämostasegleichgewichte wie auch hämodynamische Balancen ungünstig verändern können [23]. Günstiger erscheint es, die HRT unter Beginn der üblichen Antikoagulation auf eine möglichst niedrig dosierte Estrogen-Gestagen-Behandlung schrittweise zu reduzieren. Analog wurde gerade gewarnt, Statine in der Akutphase einer KHK abrupt abzusetzen, da sich dadurch die Rate kardialer Todesfälle in der PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management)-Studie (n = 1616) (unabhängig vom Cholesterinspiegel) dreifach erhöhte [50] – am Gefäß haben Statine nach eigenen und anderen Studien weitgehend gleichgerichtete Wirkungen (vgl. z. B. Abb. 3).

In der von Frau Dören für die *Deutsche Menopause Gesellschaft* im Dezember 2000 zusammengestellten Stellungnahme wird wie in der der AHA klar darauf hingewiesen, daß es derzeit keine hinreichenden Daten aus kontrollierten prospektiven Studien gibt, die eine Sekundärprävention der KHK mittels einer HRT belegen [51]. Hinsichtlich der Primärprävention wird auf die weitgehend übereinstimmenden Ergebnisse aus Fallkontroll- und Kohortenstudien,

insbesondere auch auf die Analysen aus der großangelegten Nurses' Health-Studie, hingewiesen, die eine Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen sowohl mit Estrogen- als auch mit Estrogen-Gestagen-Behandlung zeigen. Einschränkend wird allerdings vermerkt, daß für eine definitive Beurteilung die Ergebnisse der WHI-Studie abgewartet werden müssen.

Abgesehen davon, daß die WHI-Studie wiederum nur Aussagen für ein einziges Präparat gestatten wird, müssen wir allerdings in der notwendigen individuellen Nutzen-Risiko-Analyse bereits heute nach *bestehender* Evidenz Entscheidungen für bzw. mit unseren Patientinnen treffen, inwieweit in der kardiovaskulären Wirkung einer HRT ein Nutzen oder ein erhöhtes Risiko einkalkuliert werden sollte. Die Ergebnisse der Beobachtungsstudien zur Primärprävention sind bisher nicht widerlegt worden; die häufig zitierten „Bias“ wie gesündere Frauen, höherer Bildungsgrad, höhere Compliance u. a. für Frauen unter HRT treffen zumindest für die größte Studie, die Nurses' Health-Studie, nicht zu, wie in diesbezüglichen Analysen gezeigt wurde. Insbesondere zählt aber zur bestehenden „Evidenz“ auch die Vielzahl von experimentellen Daten, welche die günstigen Effekte von Estrogenen hinsichtlich einer Protektion gegenüber der Entwicklung atherosklerotischer Plaques (jedoch nicht Verhinderung einer Progression!) belegen, aber auch auf die mögliche Antagonisierung von Gestagenen hinweisen, wenn bereits Vorschädigungen vorliegen. Danach erscheint es nach derzeitiger Datenlage wesentlich, bei bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen eine HRT unter dem Aspekt der Minimierung von Risiken anzuwenden, da eine Sekundärprävention bisher nicht nachgewiesen wurde. In der Summe wird danach für praktische Belange ein Konzept vorgeschlagen, wie es in Stichworten in der Tabelle 1 zusammengefaßt ist.

EVIDENZ AUS EXPERIMENTELLEN STUDIEN

Mit über 1000 *In-vitro*- und experimentellen *In-vivo*-Studien zählen die kardiovaskulären Wirkungen der Estrogene zu den am besten untersuchten endokrin-pharmakologischen Paradigmen. Sie sind für das körpereigene Estradiol neben den Wirkungen im reproduktiven System vermutlich mit die wichtigsten Hormoneffekte, um regulativ in physiologische und pathophysiologische Prozesse einzugreifen. Die Wirkungen betreffen vor allem vier Teilbereiche: den Stoffwechsel der Lipide,

der Kohlenhydrate, von Gerinnung und Fibrinolyse sowie direkte vaskuläre Effekte, d. h., die Ergebnisse aus den epidemiologischen Präventionsstudien reflektieren vor allem den Nettoeffekt aus diesen Wirkungskomponenten.

Im negativen Sinne wiegen dabei vor allem die Hormoneffekte auf Gerinnung und Fibrinolyse. Zwar ist das Risiko spontaner Thrombosen unter einer HRT mit ca. 2 zusätzlichen Fällen pro 10.000 behandelten Frauen (entsprechend etwa 2 zusätzlichen Todesfällen durch Embolie auf eine Million Frauen unter HRT) sehr gering. Bei erhöhtem Risiko wie bei angeborenen Gerinnungsstörungen oder bereits vorliegenden kardio-

vaskulären Erkrankungen kann es jedoch 10- bis 30fach erhöht werden, wie unter anderem auch die HERS-Studie gezeigt hat. Dieses hohe Risiko muß somit im Monitoring und bei der Therapie gefährdeter Patientinnen unbedingt beachtet werden.

Was die Möglichkeit einer präventiven oder therapeutischen Behandlung betrifft, so ist für das kardiale und arterielle System der Großteil der erkannten Wirkungen jedoch als positiv zu bewerten, wobei vor allem die direkten vaskulären Wirkungen entscheidend sind. Abbildung 4 faßt solche Mechanismen zusammen, die wir zum großen Teil auch in eigenen Untersuchungen bei Experimenten mit menschlichen Gefäßen oder in klinischen Prüfungen unter Verwendung unterschiedlicher HRT-Regime mit postmenopausalen Frauen verifizieren konnten (reviewed in [52, 53]). Es sind dies Mechanismen, die vor der Entwicklung einer Atherosklerose schützen sowie auch zu einer kardialen Entlastung und verbesserten koronaren und peripheren Durchblutung führen können, wodurch insbesondere ein primär präventiver Effekt zustande kommt. Allerdings sind diese Mechanismen dosis- und zeitabhängig und überlagert von anderen Estrogenwirkungen, wie z. B. proinflammatorischen Effekten, die je nach Stadium eines pathophysiologischen Prozesses bzw. bereits vorliegender morphologischer Veränderungen sich auch negativ auswirken können.

Komplizierend kommt hinzu, daß wir in der Regel die Estrogenbehandlung mit einem Gestagen kombinieren müssen, wodurch die günstigen Estrogeneffekte antagonisiert werden können. Da wir pharmakologisch ganz unterschiedliche, zumeist synthetische Gestagene einsetzen, sind auch gewisse gestagenspezifische Effekte zu erwarten, wie aus eigener Forschung beispielhaft in Abbil-

Tabelle 1: Koronare Herzerkrankungen und HRT – praxisrelevante Aspekte

- **Primärprävention** mit HRT wahrscheinlich (ca. 40 Fallkontroll- und Kohortenstudien, bis 50 % Risikoreduktion, v. a. Infarkt), aber derzeit nicht als *ausschließliche* HRT-Indikation
- Durch Estrogene Hemmung der Arteriosklerose-*Initiation* bzw. positive Effekte bei *frühen* Stadien zu erwarten, auch mit niedrigen Dosen, eventuell antagonisiert durch Gestagen
- Bei bestehender ausgeprägter Arteriosklerose durch Estrogene keine Hemmung der Progression zu erwarten; vermutlich stärkere Effekte durch Statine möglich
- *Protektion bereits mit niedrigen Estrogendosen möglich* (z. B. 0,3 mg equine Estrogene), bereits mit 0,6 mg equiner Estrogene eventuell erhöhtes Insultrisiko, v. a. mit Gestagenzusatz
- **Sekundärprävention:** Von placebokontrollierten Studien bisher nur HERS beurteilbar; Fallzahl und Dauer in PHASE zu gering, in ERA fehlende klinische Endpunkte
- Ergebnis HERS: Keine Sekundärprävention mit CEE/MPA, *höhere Reinfarktrate im 1. Jahr, hohes Risiko venöser Thrombosen – nicht auf Primärprävention – nicht auf Primärprävention übertragbar*
- Kontroverse Beurteilung der Anlage und Auswertung von HERS; Protektionseffekt einer HRT primär fraglich bei bereits „austherapierten“ Patientinnen (50–80 % in HERS)
- Höheres Infarktrisiko unter HRT in HERS nachgewiesen besonders für digitalisierte Patientinnen und (erwartungsgemäß) bei bereits früheren Infarkten
- Erhöhtes Infarktrisiko unter HRT für Frauen mit APC-Resistenz und Prothrombinvariante 20210G>>A; fragliche Bedeutung anderer „arterieller Marker“ wie F. I, VII, VIII, PAI-1
- Allgemein hohes Infarktrisiko für Diab.-Pat.: regelmäßige Glukose-Belastungstests! TG senken, v. a. bei metab. Syndrom; Diabetiker mit KHK profitieren vermutlich von HRT
- Auch bei bestehender KHK profitieren Frauen mit erhöhtem Lp(a) von einer HRT (HERS und andere Studien), daher als „positiven Risikomarker“ bestimmen
- Nach Infarkt keine HRT im 1. Jahr, danach nur bei strenger Ind., nicht mit equinen Estrogenen/MPA, Gestagendosis minimieren, aber auch Estradiol niedrig dosieren (Pflaster oder 1 mg oral)
- Bei Infarkt unter HRT wird zumeist Absetzen empfohlen; bei üblicher Antikoagulation vermutlich sinnvoller (schrittweise) Dosisreduktion, evtl. Umstellung auf transdermale HRT
- Nach Hysterektomie bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko keine Kombination mit Gestagen, da negative Effekte erwiesen (Protektion bzgl. Mammakarzinom nicht erwiesen)
- Rauchen modifiziert den Effekt einer oralen HRT in nicht vorausbestimmender Weise, abhängig von Dosis, Dauer und Art des Nikotinkonsums und Metabolisierung der HRT
- Prinzip der HRT bei Frauen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen: **Risiken minimieren**, da kardiovaskuläre Prävention zwar möglich, aber nicht erwiesen
- Alternativen? Kein Nachweis für Phytoestrogene (Soja) und Tibolon; Raloxifen erst nach Beendigung von RUTH bewertbar, da Infarkte in MORE kein primärer Studienendpunkt

derung 5 dargestellt ist – die Proliferation koronarer Muskelzellen, ein wichtiger Schritt in der Atherosklerose-initiation, wird durch Estradiol bei Kombination mit Norethisteron, nicht aber mit MPA inhibiert [54]. Dies veranlaßte Archer, in einem Editorial auf die dringende Notwendigkeit der klinischen Prüfung auch anderer Gestagene hinzuweisen, die allerdings bisher in den USA kaum verwendet werden [55]. Unterstützt wird diese Forderung durch eine Vielzahl weiterer experimenteller Studien, wie z. B. durch die bekannten Versuche mit Cynomolgus-Affen (z. B. [56]) oder auch durch die kürzlich von der Arbeitsgruppe Kuhl festgestellten unterschiedlichen Gestagenwirkungen auf die Expression des Thrombinrezeptors in Aortenmuskelzellen, was wiederum v. a. für die Initiation atherosklerotischer und thrombotischer Prozesse von Bedeutung ist [57].

Allerdings sind bestimmte nachteilige Effekte für *alle* Gestagene zu erwarten. Dies gilt auch für Progesteron, etwa festgestellt in den Untersuchungen der Gruppe Kuhl [57] und in Experimenten aus der eigenen Arbeitsgruppe, wo sich bei Kaninchen eine arteriosklerotische Plaquentwicklung mit Estradiol, nicht aber mit Estradiol/Progesteron verhindern

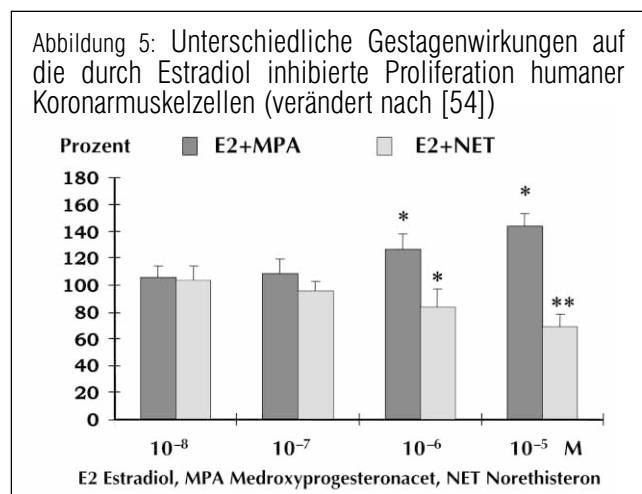
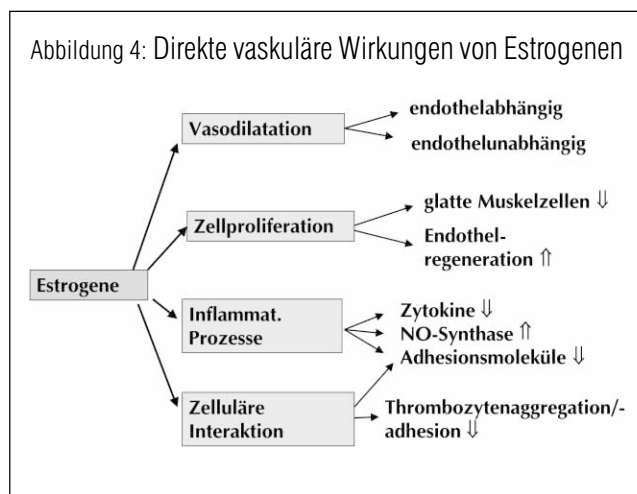
ließ [58]. Praktisch alle bisherigen Untersuchungen weisen jedoch auf eine starke Dosisabhängigkeit solcher Effekte hin. Abgesehen davon sind gegenläufige Prozesse für den Organismus primär ein völlig normales Problem, dem in funktionierenden Systemen regulativ entgegnet wird – so kann etwa beim Gesunden eine koronare Belastung unter Streß augenblicklich durch eine Vielzahl verschiedener Mechanismen abgewehrt werden. Daher spielen z. B. vasokonstriktorische Gestageneffekte keine Rolle, solange das Gefäß adäquat, d. h. in diesem Beispiel mit einer Freisetzung von Vasodilatoren reagieren kann. Dies erklärt unterschiedliche experimentelle Ergebnisse und vor allem, warum in epidemiologischen Studien mit gesunden Frauen zumeist keine negativen Gestageneffekte gefunden werden. Anders jedoch bei vorgeschädigten Gefäßen! Wie wir nachweisen konnten, ist z. B. die vaskuläre Stickoxid/cGMP-Reserve bei Frauen mit KHK im direkten (doppelblind-placebo-kontrollierten) Vergleich mit Frauen ohne KHK stark eingeschränkt, obwohl noch eine Stimulation mit oralem oder transdermalemem Estradiol möglich ist [59]. Daher ist die erste Forderung, bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die Dosis des Gestagens zu reduzieren. Bei Hysterek-

tomie sollte auf den Gestagenzusatz verzichtet werden.

DIFFERENZIERTE HRT IN ABHÄNGIGKEIT VON RISIKOFAKTOREN

Wie in anderen Therapiegebieten, so ist es auch für die HRT zwingend notwendig, wesentlich differenzierter als bisher zu denken und zu handeln, wobei auch die im kardiovaskulär-internistischen Bereich vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten stärker ausgenutzt bzw. noch erweitert werden müssen. Erfreulicherweise haben gerade die negativen Ergebnisse von HERS dazu geführt, daß jüngste Studien in diesem Sinne ausgerichtet wurden, wobei auf vier praktisch relevante Konsequenzen hingewiesen werden soll.

Es wurde *erstens* klar erkannt, daß zwischen *Primär- und Sekundärprävention* unbedingt zu unterscheiden ist. Dabei zeigen unter anderem die letzten Auswertungen der großangelegten Cardiovascular Health Study von Herrington et al. für Blood-flow-Messungen mit 1636 postmenopausalen Frauen [60], daß sich bereits



bei frühen arteriosklerotischen Veränderungen mit nicht erkennbaren oder nur subklinischen Symptomen eine Einschränkung des Estrogenbenefits ergeben kann, so daß Messungen der Endothelfunktion hilfreich sind, um kardiovaskulären Nutzen und Risiko einer HRT individuell abzuschätzen. *Zweitens* wurde erkannt, daß die *Hormondosis* individueller gewählt werden sollte; bei erhöhtem Risiko ist es sinnvoll, nicht nur die Dosis des Gestagens zu reduzieren, sondern auch die des Estrogens, im Gegensatz zu früheren Empfehlungen mit der Vermutung einer dosisabhängigen verstärkten Prävention. So hat z. B. die letzte Auswertung der Nurses' Health Study gezeigt, daß mit 0,3 mg equinen Estrogenen der primärpräventive Effekt voll erhalten bleibt, aber das dosisabhängige Insultrisiko vermieden wird [11].

Es wurden bzw. werden *drittens* derzeit *Subgruppen* ermittelt, die kardiovaskulär unter einer HRT *besonders gefährdet* erscheinen. Die jüngste Nachanalyse von Daten aus HERS zeigt, daß dies für digitalisierte Patientinnen gilt sowie (erwartungsgemäß) für die Frauen, die bereits einen Infarkt erlebt haben [61]. Eine kürzlich publizierte Studie belegt, daß vorbestehende Veränderungen bestimmter Gerinnungsfaktoren kardiovaskuläre Risiken einer HRT maßgeblich beeinflussen können: Psaty et al. [62] wiesen in einer Fallkontrollstudie mit 232/723 postmenopausalen Frauen nach Infarkt nach, daß eine bestimmte Prothrombinvariante (Faktor II, 20210G>>A) ein ca. vierfach erhöhtes Infarktrisiko bedingt, das unter Behandlung mit equinen Estrogenen auf das 11fache Risiko ansteigt. Neben der bereits länger bekannten Faktor V Leiden-Mutation mit der Folge einer APC-Resistenz sind schon eine ganze Reihe weiterer genetischer Polymorphismen, wie etwa für PAI-1, ACE, NOSynthetase, Homocystein, HDL, bekannt, die eine veränderte Wirkung einer HRT bedingen können. Ein

Screening auf solche Risikomarker etwa vor Behandlungsbeginn für Risikopatientinnen ist aber letztlich für praktische Belange nur dann zu vertreten, wenn dies mittels kostengünstiger und schneller Verfahren möglich ist. Genotypisierung und neue Labortechniken, wie v. a. die Möglichkeit, mehrere Tausend Analysevorgänge mittels DNA-Biochip-Technologie gleichzeitig durchzuführen, könnten in Zukunft eine entsprechende individuelle Behandlung ermöglichen, wobei hierzu jedoch noch immenser Forschungsbedarf notwendig erscheint [63].

Schließlich sollten auch Marker definiert bzw. ermittelt werden, die im positiven Sinne die Patientinnen kennzeichnen, welche besonders von einer HRT *profitieren* können. So zeigen die Nachanalysen der Daten aus HERS sowie auch aus anderen jüngsten Studien, daß selbst bei bereits bestehender KHK eine HRT zur Senkung der Infarkte bzw. Re-Infarkte bei den Patientinnen führt, die vor Behandlung hohe Werte von Lipoprotein (a) aufweisen [61]. In diesem Sinne sind hinsichtlich einer Primärprävention auch die klassischen, bekannten Stoffwechselwirkungen der HRT („metabolische Effekte“) zu werten, die wir seit Jahren kennen und denen nach wie vor entsprechende Bedeutung zuzumessen ist. Zwar ist erwiesen, daß etwa positive Effekte im Lipidprofil allein nicht ausreichen, um eine kardiovaskuläre Protektion zu ermöglichen, sie tragen jedoch dazu bei, insbesondere in der Langzeitbehandlung. Hier können sie sich auch bei bereits vorliegenden kardiovaskulären Veränderungen positiv auswirken, wie in HERS und anderen Studien an der rückläufigen Infarktrate ab dem dritten Behandlungsjahr zu erkennen ist.

Für die anzustrebenden Lipidwerte sind wie für andere Risikofaktoren einschlägige Empfehlungen erarbeitet worden, die unabhängig vom angewandten Behandlungsregime gelten. So ist der Nutzen einer HRT

hinsichtlich einer Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wie bisher auch zu begründen durch die allgemein anerkannten positiven Estrogenwirkungen im Lipidprofil (LDL, HDL, Triglyzeride), die günstigen Effekte auf den Blutdruck, im Glukosestoffwechsel bzw. auf die Insulinresistenz sowie die positiven Wirkungen auf weitere erkannte Risikofaktoren, wie Fibrinogen, Faktor VII, PAI-I, Homocystein und Insulin-Growth Factor I u. a., wie kürzlich in einer Stellungnahme für die Deutsche Menopause Gesellschaft ausgeführt wurde [64].

Literatur:

1. Lobo RA. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982–5.
2. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rossner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105–10.
3. Mijatovic V, Pines A. Menopause-induced changes in cardiovascular functions and HRT. *Eur Menopause* 1995; 2: 4–9.
4. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12: 321–31.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
6. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 263–71.
7. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47–63.
8. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–7.
9. 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.
10. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55–72.
11. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
12. Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, Naessen T, Persson I. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. *Epidemiology* 1999; 5: 476–80.

13. Heckbert SR, Weiss NS, Koepsell TD, Lemaitre RN, Smith NL, Siscovick DS, Lin D, Psaty BM. Duration of estrogen replacement therapy in relation to the risk of incident myocardial infarction in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1330–6.
14. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2572–8.
15. Westendorp IC, Veld BA, Grobbee DE, Pols HAP, Meijer WT, Hofman A, Witteman JCM. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2498–502.
16. Roussouw JE. Early risk of cardiovascular events after commencing hormone replacement therapy. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 371–5.
17. Birkhäuser M, Braendle W, Breckwoldt M, Keller PJ, Kiesel L, Kuhl H. 27. Treffen des "Zürcher Gesprächskreises" Oktober 2001. Empfehlungen zur Substitution mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. *Frauenarzt* 2002; 43: 129–35.
18. Coronary Drug Project Research Group. The Coronary Drug Project – initial findings leading to modifications of its research protocol. *JAMA* 1970; 214: 1303–12.
19. Coronary Drug Project Research Group. The Coronary Drug Project – findings leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen group. *JAMA* 1973; 226: 652–6.
20. Wenger NK, Knatterud GL. Early risk of hormone therapy in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2000; 284: 41–3.
21. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–96.
22. 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 atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
23. Mueck AO. Östrogene schützen nicht vor Herzinfarkt oder Schlaganfall. Stellungnahme der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie. *Kommentar. Geburtshilfe Frauenheilk* 2001; 61: 812–4.
24. Whitehead MI, Stampfer M. HERS – a missed opportunity. *Climacteric* 1998; 1: 170–1.
25. Meade TW. HERS and its aftermath. *Climacteric* 1999; 2: 2–5.
26. Rosano GMC, Graziottin A, Fini M. Cardioprotective effects of ovarian hormones in the HERS in perspective. *Maturitas* 2000; 34: S3–S10.
27. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease: clinical implications of recent randomized trial results. *Maturitas* 2000; 35: 91–7.
28. Naessen T. HERS in perspective – results not very surprising. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1037–41.
29. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
30. Seeger H, Lippert C, Wallwiener D, Mueck AO. Fluvastatin combined with 17 β -estradiol and norethisterone acetate: effects on the proliferation of smooth muscle cells from human coronary artery. *Med Sci Res* 1999; 27: 705–6.
31. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Additive antioxidative effect of hormone replacement therapy combined with a statin. *Clin Experim Obstet Gynecol* 2000; 27: 179–81.
32. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Further evidence of direct vascular action of statins: Effect on endothelial nitric oxide synthase and adhesion molecules. *Experim Clin Endocrinol Diab* 2001; 109: 181–3.
33. Mueck AO, Seeger H, Deuringer FU, Wallwiener D. Effect of estrogen/statin combination on biochemical markers of endothelial function in human coronary cell cultures. *Menopause* 2001; 8: 216–21.
34. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Lipid-independent effects of an estrogen/statin combination: inhibition of adhesion molecules and plasminogen-activator-inhibitor 1 – expression in human endothelial cell cultures. *Climacteric* 2001; 4: 209–14.
35. Herrington DM, Vittinghoff E, Hunninghake D, Bittner V, Schrott HG, Blumenthal R, Levy R. Effect of statin therapy on cardiovascular events and all-cause mortality in women in HERS. *Circulation* 2000; 100 (Suppl): II-837 (Abstract).
36. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormones and recurrence of coronary events in the Nurses' Health Study. *Circulation* 2000; 100 (Suppl): I-871 (Abstract).

PD Dr. Dr. Dipl. Chem. Alfred O. Mueck

Studium der Chemie/Biochemie in Stuttgart, Diplomarbeit und Dissertation im Themenbereich Naturstoffe (Pyridone)/Kinetik. Studium der Medizin in Heidelberg, Dissertation in Innerer Medizin im Arbeitsgebiet Gerinnung/Fibrinolyse. Weiterbildung Innere Medizin (Kreislankenhaus Bruchsal, Universität Heidelberg) und Klinische Pharmakologie (Universitäten Heidelberg und Tübingen). Klinische Forschung in der Pharmazeutischen Industrie (zuletzt Leiter Klinische Entwicklung Ciba-Geigy Deutschland). Seit 1991 Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Arbeitsschwerpunkte: Orale Kontrazeption, Hormonsubstitution: Wirkung auf Endometrium, Brust, im metabolischen Stoffwechsel, auf Gefäße (Habilitationarbeit); Medikamente/Schwangerschaft; Medikamente/Interaktionen, gynäkologische Endokrinologie/Onkologie.

Mitglied in Gesellschaften und Expertengruppen der Fachbereiche für Menopause, Gynäkologie, Pharmakologie und Innere Medizin (Endokrinologie, Kardiologie).

Prüfleitung in über 50 nach GCP durchgeführten Studien Phase I-IV (über 20.000 Patientinnen).

230 Originalarbeiten, Übersichten und Buchbeiträge (ca. 75 % Erstautor); ca. 250 publizierte Abstracts; ca. 400 Vorträge.

Korrespondenzadresse:

*PD Dr. med. Dipl. Chem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck
Leiter des Schwerpunktes für Endokrinologie und Menopause
Universitäts-Frauenklinik, D-72076 Tübingen, Schleichstraße 4
E-Mail: Endo.Meno@med.uni-tuebingen.de*



37. Heckbert SR, Kaplan RC, Weiss NS, Psaty BM, Lin D, Furberg CD, Starr JR, Anderson GD, LaCroix AZ. Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1709-13.

38. Shlipak MG, Go AS, Angeja B, Frederick PD, Canto JG, Grady D. The association of postmenopausal estrogen therapy with survival after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 100 (Suppl) II-837 (Abstract).

39. Schulman SP, Thiemann DR, Ouyang P, Chandra NC, Schulman DS, Reis SE, Terrin M, Forman S, Piva de Albuquerque C, Bahr RD, Townsend SN, Cosgriff R, Gertenblith G, Waters DD. Effects of acute hormone replacement therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. *JACC* 2002; 39: 231-7.

40. Sullivan JM. Is too much estrogen bad for the heart? Editorial. *Menopause* 1998; 5: 77-8.

41. Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Sharples L, Slack M, Schofield PM. Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl): 212 (Abstract).

42. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-Year results from the MORE randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-57.

43. Wildmeister W, Malter A, Krone W, Rudolf K, Schindler AE, Windler E. Konsensusgespräch

„Interdisziplinäre Betreuung von Patienten in der 2. Lebenshälfte zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Frauenarzt* 1999; 40: 484-8.

44. Schenck-Gustafsson K, Swahn E (European Society of Cardiology). Guidelines for the European cardiologist concerning hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur Heart J Suppl* 2000; 2 (Suppl G): G15-G16.

45. American Heart Association (AHA) Consensus Panel Statement. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995; 92: 2-4.

46. American Heart Association (AHA) and American College of Cardiology (ACC). Scientific Statement. Guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 1999; 99: 2480-4.

47. American Heart Association (AHA) Science Advisory. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 104: 499-503.

48. International Menopause Society Expert Workshop. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. Position Paper. *Climacteric* 2000; 3: 233-40.

49. European Menopause and Andropause Society (EMAS). The AHA guidelines on hormone replacement therapy and cardiovascular disease. Editorial and critical comments. *Maturitas* 2001; 40: 1-15.

50. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute

coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 1446-52.

51. Dören M (für die Deutsche Menopause-Gesellschaft). Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. Gegenwärtiger Erkenntnisstand, November 2000. *J Menopause* 2000; 7 (Suppl 1): 2-12.

52. Lippert TH, Mueck AO, Ginsburg J. Sex steroids and the cardiovascular system. Parthenon Publishing, New York, London, 1998.

53. Mueck AO, Römer Th. Stoffwechsel und Hormonsubstitution. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; in Druck.

54. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effect of medroxyprogesterone acetate and norethisterone acetate on serum-stimulated and estradiol-inhibited proliferation of human vascular smooth muscle cells. *Menopause* 2001; 8: 5-9.

55. Archer DF. Progestogen effects on coronary arteries: The need for definitive clinical trials – Editorial. *Menopause* 2001; 8: 1-2.

56. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217-21.

57. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.

58. Hanke H, Hanke S, Brehme U, Bruck B, Finking G, Mueck AO, Schmahl FW, Haasis R, Hombach V. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 121: 129-38.

59. Mueck AO, Seeger H, Haasis R, Gohlke-Bärwolf C, Schieber M, Schuchert A, Meinertz T. Effect of oral vs. transdermal estradiol on cGMP during exercise in women with coronary artery disease – randomized, double-blind, placebo-controlled cross over study. *Circulation* 1999; 100 (18, Suppl): 1386.

60. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, Robertson J, Riley WA, McBurnie MA, Burke GL. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilatation in older women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1955-61.

61. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, Herrington DM, Simon JA, Wenger NK, Hulley S. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Lessons learned. *Circulation* 2002; 105: 917-22.

62. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ, Rosendaal FR. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285: 906-13.

63. Mueck AO, Brucker C, Teichmann AT (für SIKUS, Arbeitsgemeinschaft „Steroide in Kontrazeption und Substitution“ des Berufsverbandes der Frauenärzte). Bedeutung genetischer Polymorphismen. *Frauenarzt* 2002; in Druck.

64. Mueck AO (für die Deutsche Menopause Gesellschaft). Profitiert das Herz von den Hormonen? *Frauenarzt* 2001; 42: 744-5.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 30,- (Stand 1.1. 2002)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: 02231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at

