



Hormon-Substitution und vaskuläres Risiko

Dr. med. Jessica Barlinn

Dresdner Universitäts Schlaganfall Centrum



- Schlaganfallrisiko altersabhängig
- Alters-adjustiertes Schlaganfallrisiko höher bei Männern
- Aufgrund höherer Lebenserwartung und höchster Inzidenz in höherem Alter → 60% aller Schlaganfälle bei Frauen



- Sinkende Inzidenz v.a. bei Männern
- Schlechteres Outcome und höhere Mortalität
- Unterschiedliche Risikofaktoren: VHF, HTN höher bei Frauen
- Diabetes und Rauchen birgen höheres Risiko bei Frauen



- Prämenopausale Frauen haben niedriges Schlaganfallrisiko als gleichaltrige Männer
- Inzidenz erhöht sich rapide nach Menopause (mit der Erniedrigung von Östrogen und Progesteronspiegeln)
- Deshalb Hormonersatztherapie lange als Prophylaxe angesehen

Barrett-Connor et al. 1991
Kannel et al. 1994
Wenger et al. 1993
Lisabeth, Bushnell 2012



- Rasanter Anstieg 80er Jahre (bis 2002)
- Effektive Behandlung der Primärsymptome (Hitzewallungen, Nachtschweiß)
- Mögliche weitere protektive Effekt auf Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen und Demenz?



Anwendungsempfehlungen der Fachgesellschaften, S3-Leitlinie:

- Prämatüre Menopause <50.Lj (Vermeidung Osteoporose)
- Klimakterische und urogenitale Beschwerden (vasomotor. Symptome, Schlafstörungen, depressive Verstimmung, Leistungsminderung, sexuelle Dysfunktion)
- Primärprävention der Osteoporose (bei KI gegen andere Med.)

Präventive Wirkung:

- Kolon-Ca, DM II, Myokardinfarkt (Beginn <60J)



Anwendungsempfehlungen der Fachgesellschaften, S3-Leitlinie:

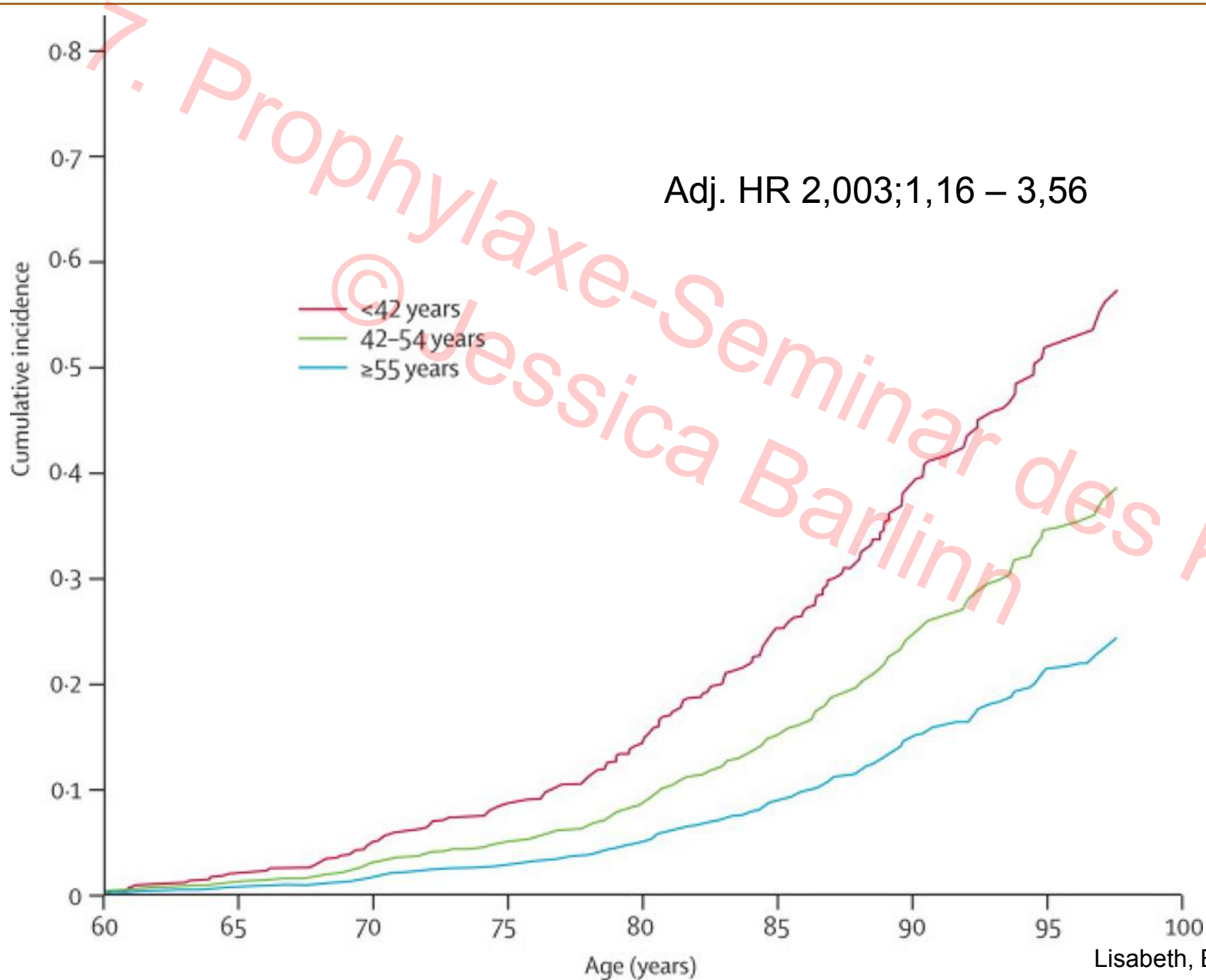
Kontraindikationen:

- Mamma-, Endometrium-Ca
- Lebererkrankungen
- Venöse und akute arterielle Thrombembolien
(ischäm. Schlaganfall, Myokardinfarkt)
 - Risikoerhöhung von venösen und arteriellen Thrombosen bei systemischer Gabe, höherem Alter, bestehender Prädisposition



- Letzte Menstruation, auf die >1 J. keine mehr folgt
- Durchschnitt 50.Lj.
- Abfall Östrogen und Progesteron
- Relativer Androgen Überschuss
- Erhöhung verschiedener Schlaganfall-Risikofaktoren (LDL, Adipositas, Insulinresistenz, Erhöhung BMI und Blutdruck)
- Subklinische Gefäßveränderungen (Zunahme der Intima-Media-Dicke)

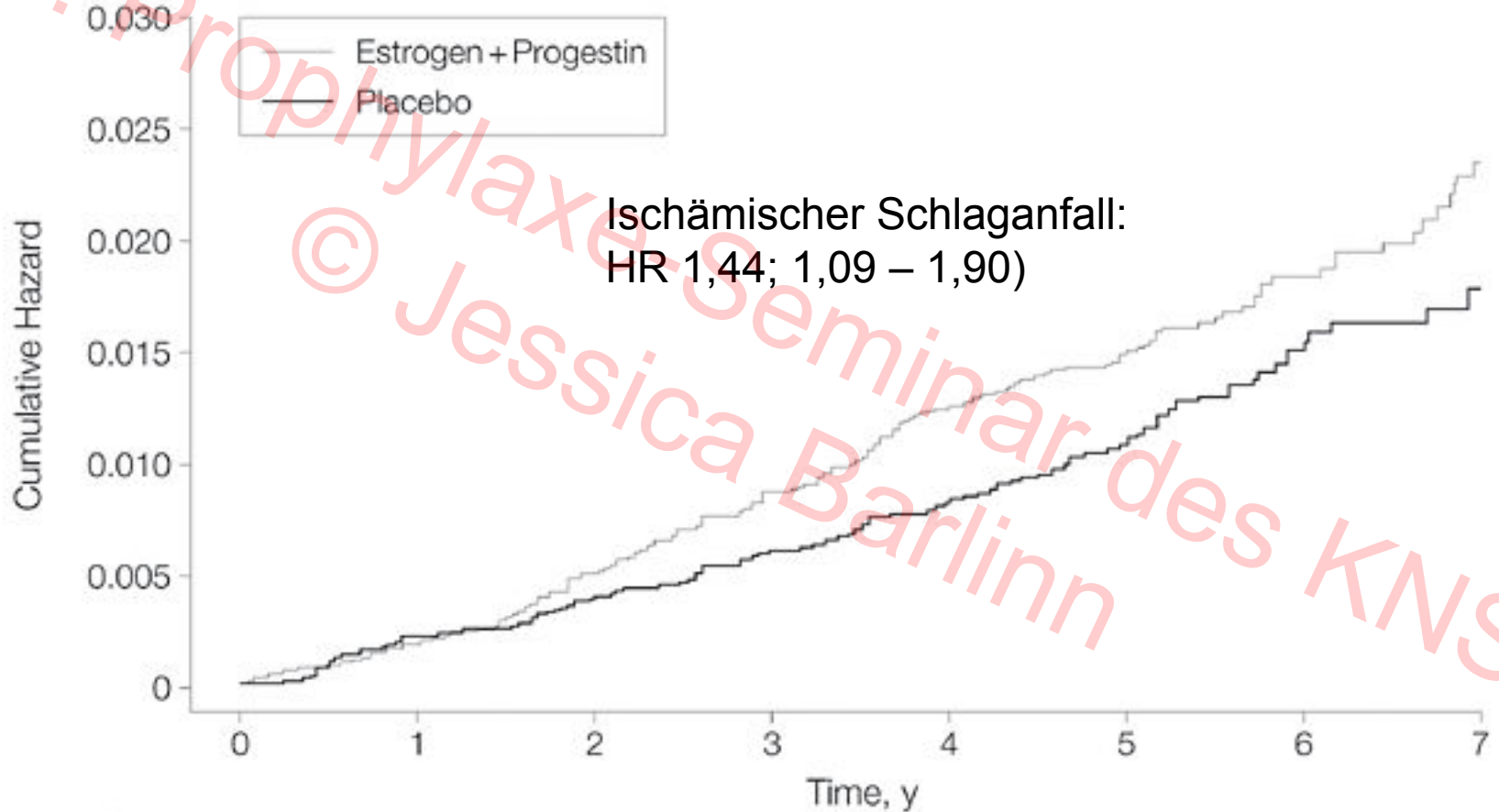
Schlaganfallrisiko und Beginn Menopause





The Women's Health Initiative (WHI-Studie)

- 16.608 postmenopausale Frauen, 50-79 Jahre
- Östrogen/Progesteron versus Placebo
- (Östrogen versus Placebo, 10.700 Frauen)
- Hypothese: HT schützt vor Myokardinfarkt und Osteoporose
- Vorzeitig beendet wegen erhöhtem Schlaganfallrisiko in Aktiv-Arm



| No. at Risk | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Estrogen + Progestin | 8505 | 8395 | 8309 | 8214 | 7992 | 5818 | 3063 | 1337 |
| Placebo | 8102 | 8012 | 7932 | 7846 | 7653 | 5486 | 2737 | 994 |



The Women's Health Initiative (WHI-Studie)

- Risikoerhöhung nicht durch Erhöhung RR bedingt
 - Keine Unterschiede in Subgruppen
 - In WHI Population auch erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, venöse Thrombosen und Mamma-Karzinom
- Risiken überwiegen Nutzen

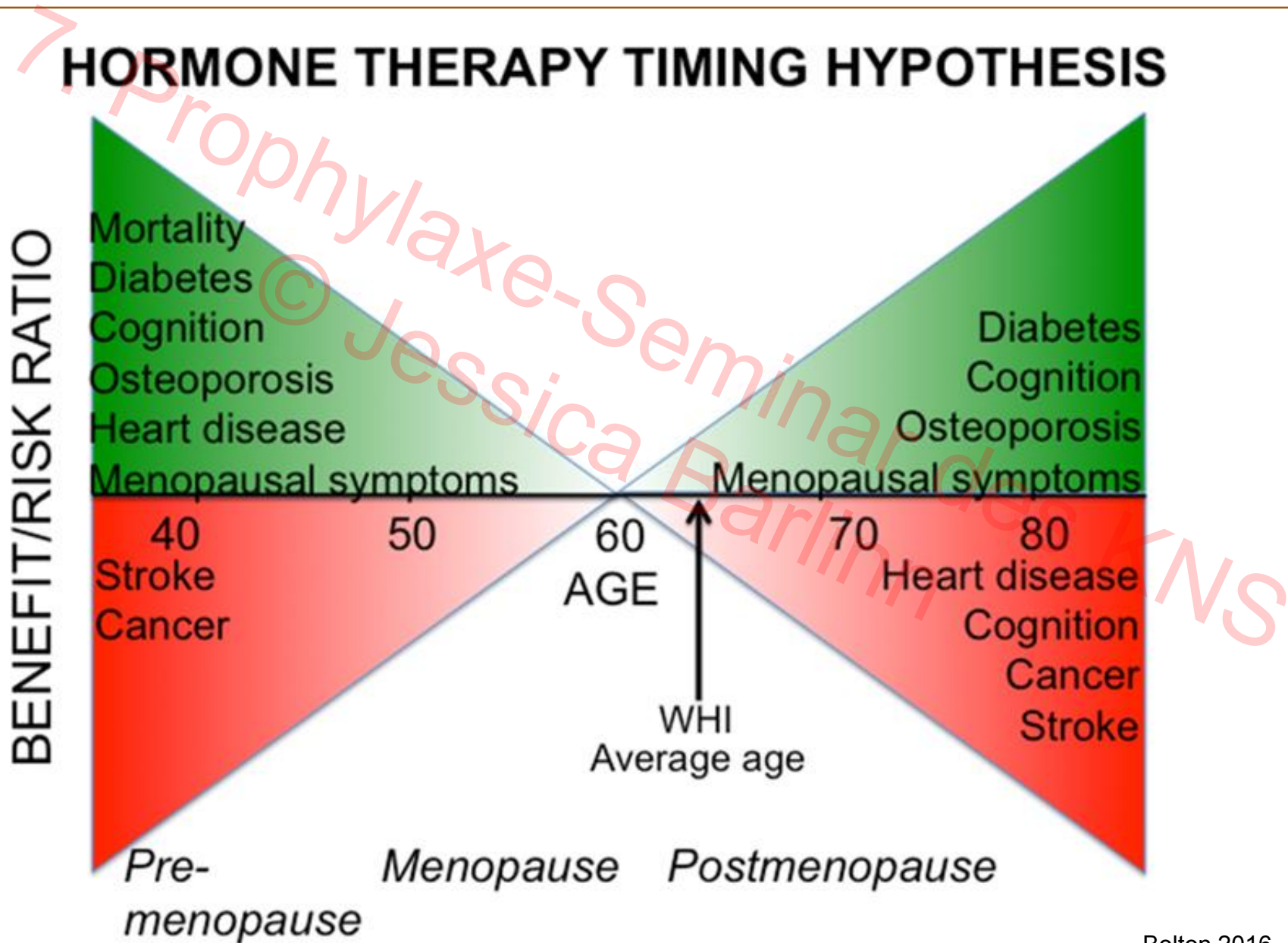


The Women's Health Initiative (WHI-Studie)

- Kritikpunkt:

Durchschnittliches Alter 63 Jahre → jüngere Frauen unterrepräsentiert

→ Keine eindeutige Aussage zur „Timing – Hypothese“



Timing-Hypothese



| Health Effect | Age | | References |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|----------------|
| | < 60 | > 60 | |
| Menopausal Symptoms | Effective (low dose, < 2 years) | Effective (transdermal E ₂) | 19, 20 |
| Osteoporosis E and E+ P | ↓ fracture risk | ↓ fracture risk | 1, 5, 23-25 |
| Cardiovascular Disease E and E+ P | ↓ heart risk | ↑ heart risk | 8, 34 |
| Breast Cancer E | ≈ no effect | ↓ cancer risk | 5, 45, 46 |
| E + P | ↑ cancer risk | ↑ cancer risk | 1, 37, 45, 47 |
| Colorectal Cancer E + P | ≈↓ cancer risk | ≈↓ cancer risk | 1, 51-53, 55 |
| E | ≈ no effect | ≈ no effect | 5, 55 |
| Endometrial Cancer E + P | ↓ cancer risk | ↓ cancer risk | 58, 59 |
| E | ↑ cancer risk | ↑ cancer risk | 4 |
| Lung Cancer E and E+ P | ≈↓ cancer risk | ≈↓ cancer risk | 1, 60, 63, 65 |
| Ovarian Cancer E and E + P | ↑ cancer risk | ↑ cancer risk | 67, 69, 71 |
| Diabetes E and E + P | ≈↓ diabetes risk | ≈ no effect | 72, 74, 76 |
| Cognition E and E + P | ≈↓ cognitive decline | ≈↑ cognitive decline | 78, 80-82, 84 |
| Stroke E and E + P | ≈↑ stroke risk | ↑ stroke risk | 15, 85, 86, 88 |
| Death E | ≈↓ death rate | ≈↑ death rate | 14-16, 90 |
| E + P | ≈ no effect | ≈ no effect | 15, 16 |

Relative Sicherheit bei < 60 J.

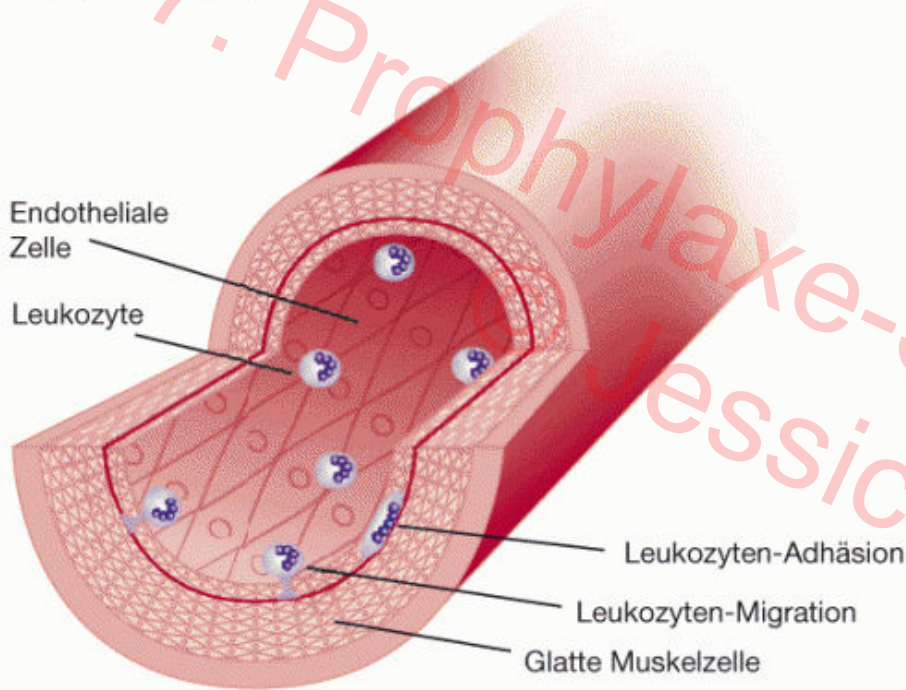
ABER: Vorerkrankungen,
Risikokonstellation beachten



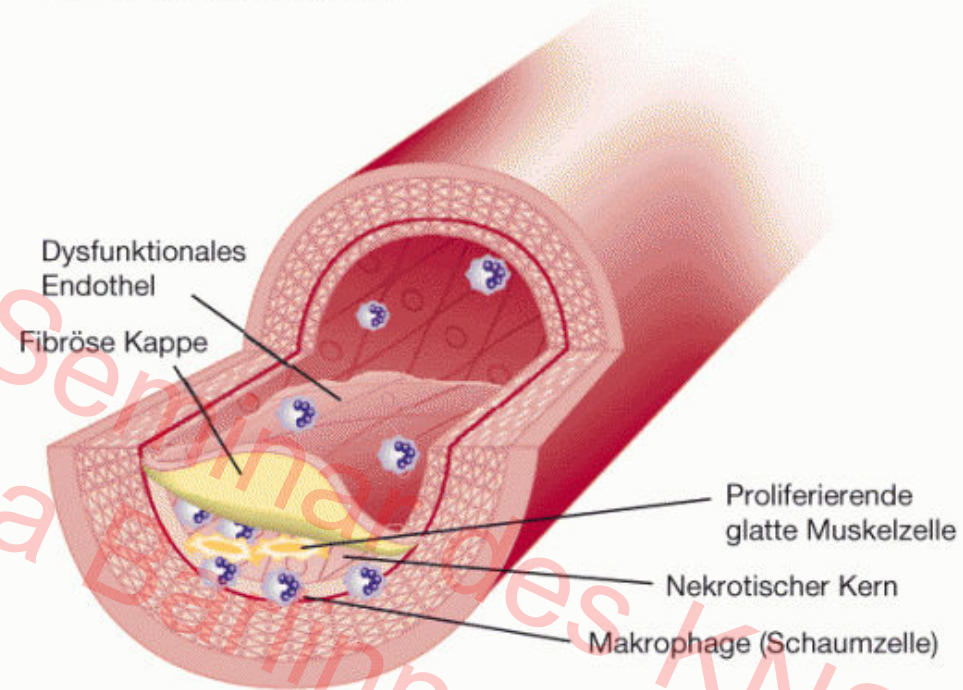
The Women's Health Initiative (WHI-Studie)

- Durchschnittliches Alter 63 Jahre
 - BMI 28, 1/3 HTN, 50% Raucherinnen
 - Möglicherweise vorbestehende Atherosklerose

Frühe Atherogenese



Manifeste Atherosklerose



Positive Effekte der Hormonersatz-Therapie

- | | |
|----------------------------------|----------------------------|
| ↑ Vasodilatation | ↓ Entzündliche Aktivierung |
| ↑ Stickoxid | ↑ Stickoxid |
| ↓ Endothelin | ↓ CAMs |
| ↑ COX-2 | ↓ MCP-1, TNF- α |
| ↓ Läsionsprogression | |
| ↑ Stickoxid | ↓ LDL-Oxidation/-Bindung |
| ↓ Adhäsion von Entzündungszellen | ↓ Plättchenaktivierung |
| | ↓ VSMC-Proliferation |

Schädliche Effekte der Hormonersatz-Therapie

- ↓ ER-Expression, -Funktion
- ↓ Vasodilatation
- ↑ Entzündliche Aktivierung
- ↑ Plaque-Instabilität
- ↑ MMP
- ↑ Gefäßneubildung



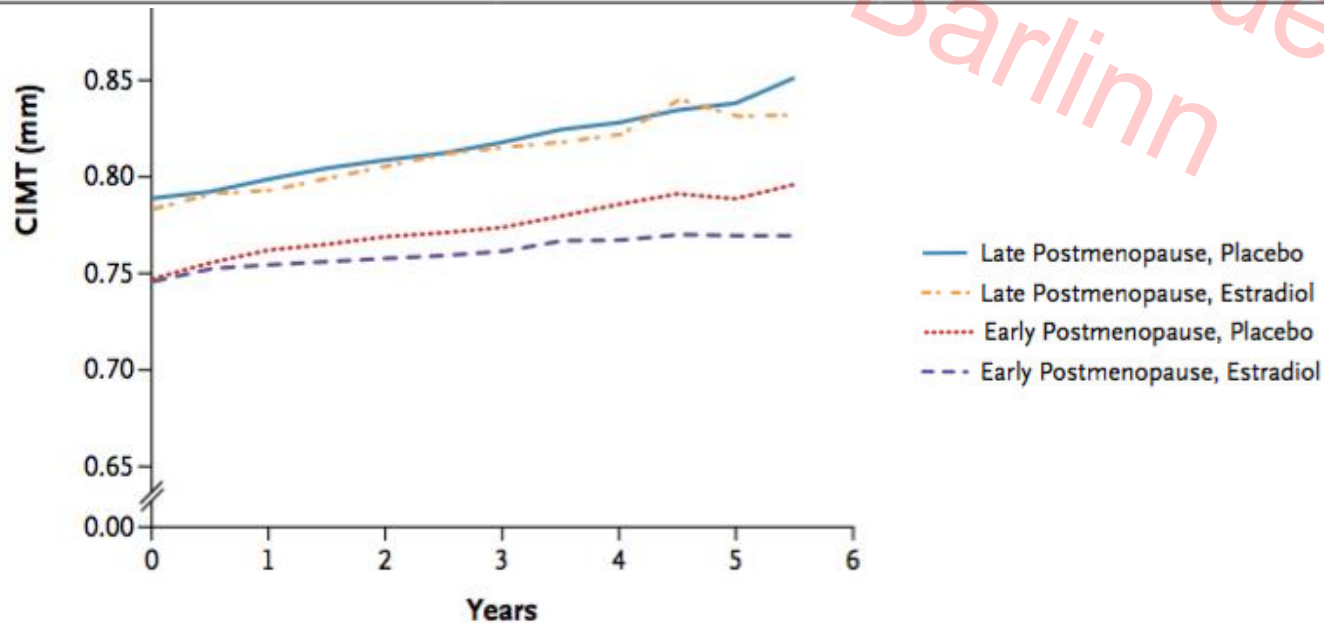
Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE-Studie)

- RCT
- 643 postmenopausale Frauen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung
- Östradiol m/o Progesteron versus Placebo
- Jahre seit Menopause < 6 versus ≥ 10
- Subklinische Endpunkte: Intima-Media-Dicke, kardiales CT

„Timing – Hypothese“

Table 2. Carotid-Artery Intima–Media Thickness (CIMT) Progression and Baseline CIMT.*

| Measure and Postmenopause Stratum | Placebo (N = 299) | Estradiol (N = 297) | P Value† | P Value for Postmenopause Stratum Interaction |
|--|------------------------|------------------------|----------|---|
| Mean rate of change in CIMT (95% CI) — mm/yr‡ | | | | 0.007 |
| Early postmenopause | 0.0078 (0.0060–0.0096) | 0.0044 (0.0026–0.0061) | 0.008 | |
| Late postmenopause | 0.0088 (0.0073–0.0103) | 0.0100 (0.0085–0.0115) | 0.29 | |
| Mean baseline CIMT (95% CI) — mm | | | | |
| Early postmenopause | 0.75 (0.73–0.76) | 0.75 (0.73–0.76) | | |
| Late postmenopause | 0.79 (0.77–0.81) | 0.78 (0.77–0.80) | | |





Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE-Studie)

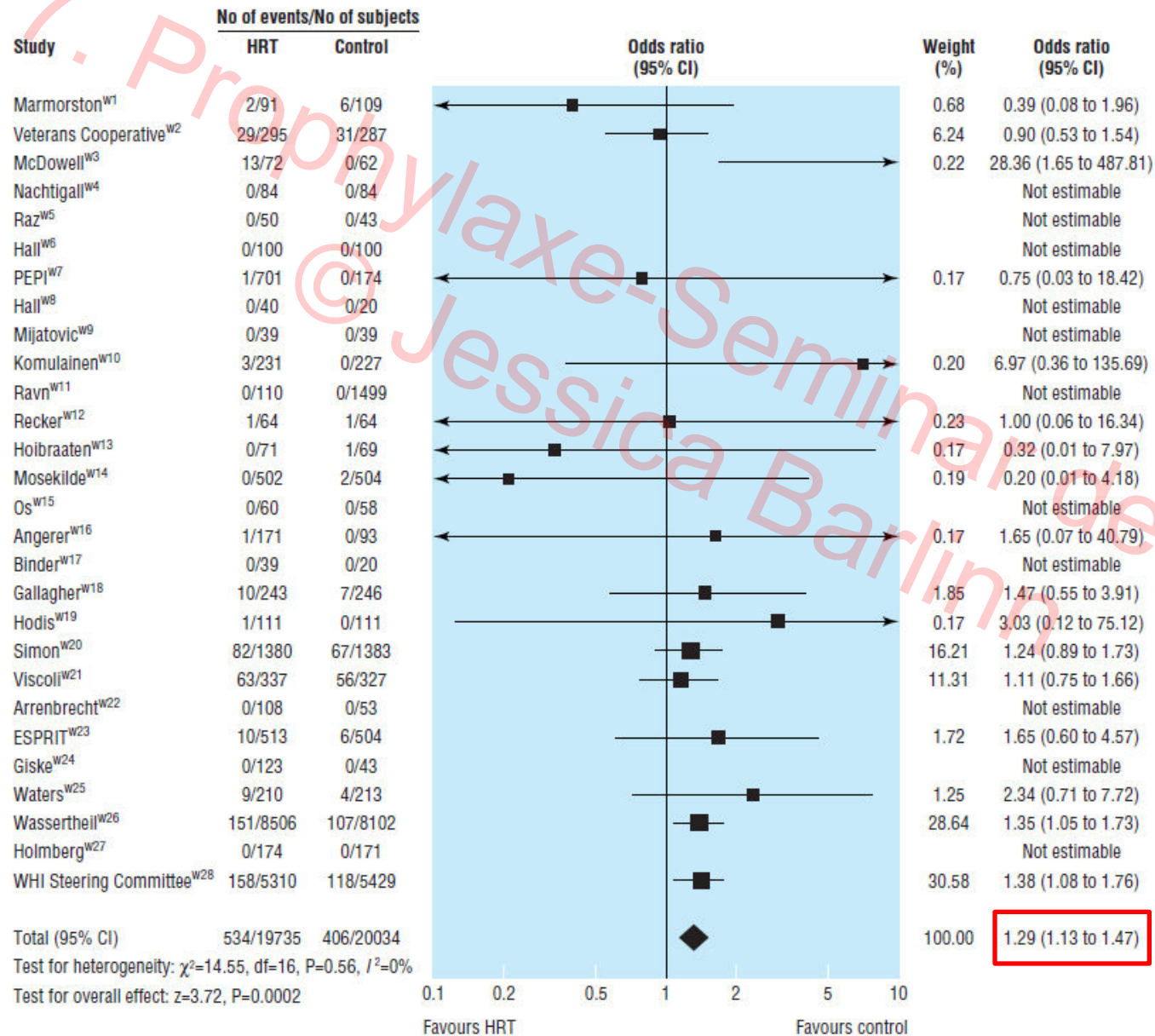
- HT kann Progress von Atheromatose verzögern, wenn Beginn innerhalb von 6 Jahren nach Menopause
- Daten unterstützen „Timing-Hypothese“ hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankung
- Weiterhin keine Empfehlung für präventiven Einsatz
- Keine klinischen Endpunkte wie Schlaganfall oder Mamma-Ca



The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS-Studie)

- RCT, 727 Frauen
- Orales vs. transdermales Östrogen vs. Placebo
- LDL Verbesserung (oral), Insulinresistenz verbessert (t-E2)
- Kein Effekt auf Progress der Atherosklerose (IMT)

Hormonsubstitution



28 Studien
39.769 Pat.

Ischemic stroke:
1,29 (1,06 -1,56)

Hemorrhag. Stroke:
1,07 (0,65-1,75)

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)



Combined continuous hormone therapy (HT) compared to placebo for perimenopausal and postmenopausal women

Population: Postmenopausal women

Intervention: combined continuous HT (moderate dose of oestrogen)

Comparison: placebo

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) |
|--|--|--|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | |
| | Placebo | combined continuous hormone therapy (HT) | | | |
| Coronary events (MI or cardiac death) Follow-up: mean/median 1 year | Study population ¹ | | RR 1.89 (1.15 to 3.1) | 20993 (2 studies) | ⊕⊕⊕○ moderate ² |
| | 2 per 1000 | 4 per 1000 (3 to 7) | | | |
| Coronary events (MI or cardiac death) Follow-up: mean 5.6 years ³ | Study population ¹ | | OR 1.22 (0.98 to 1.52) | 16608 (1 study) | ⊕⊕⊕○ moderate ² |
| | 18 per 1000 | 22 per 1000 (18 to 27) | | | |
| Stroke Follow-up: mean 5.6 years ³ | Study population ¹ | | RR 1.38 (1.08 to 1.75) | 16608 (1 study) | ⊕⊕⊕○ moderate ² |
| | 13 per 1000 | 18 per 1000 (14 to 23) | | | |
| Venous thrombo-embolism (DVT or PE) Follow-up: mean/median 1 year | Study population ¹ | | RR 4.28 (2.49 to 7.34) | 20993 (2 studies) | ⊕⊕⊕○ moderate |
| | 2 per 1000 | 7 per 1000 (4 to 11) | | | |

23 Studien
42.830 Frauen

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)



| | | | | |
|--|-------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Breast cancer: Combined continuous HT (moderate dose oestrogen) - CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg for mean 5.6 yrs Follow-up: mean 5.6 years ³ | Study population | RR 1.26 (1.02 to 1.56) | 16608 (1 study) | ⊕⊕⊕○ moderate¹ |
| | 19 per 1000 | 23 per 1000 (19 to 29) | | |
| All clinical fractures: Combined continuous HT (moderate dose oestrogen) - CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg for median 5.6 yrs Follow-up: mean 5.6 years ³ | Study population | RR 0.78 (0.71 to 0.85) | 16608 (1 study) | ⊕⊕⊕○ moderate² |
| | 111 per 1000 | 86 per 1000 (79 to 94) | | |

23 Studien
42.830 Frauen

Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review)



- Keine Indikation für Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen oder Demenz
- Prävention von Osteoporose nur bei fehlender Alternative
- Ungenügende Daten hinsichtlich Anwendung bei jüngeren Frauen (<50 Jahre)



- Zusammenhang zwischen einer früheren Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva und dem späteren Schlaganfall-Risiko in der Menopause nicht eindeutig geklärt
- Während Einnahme erhöhtes Schlaganfallrisiko bei jungen Frauen (RR 2,75) bei insgesamt niedriger Inzidenz



- Indikation abwägen (Lebensqualität!)
- Individuelle Risikoeinschätzung bei der einzelnen Patientin:
 - vorbestehende vaskuläre Risikofaktoren, Erkrankungen
- Niedrigstmögliche Dosis
- Transdermale Applikation
- Sicherheit bei Frauen <60 Jahre nahe zur Menopause annehmbar



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

SOS-NET

Schlaganfallversorgung Ostsachsen Netzwerk

SOS-Care

Hilfe nach Schlaganfall