

Reproduktive Meilensteine über die Lebensspanne und kardiovaskuläres Krankheitsrisiko bei Frauen

C.A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA

Schlüsselwörter: Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen; reproduktive Lebensdauer; ungünstige Schwangerschaftsergebnisse; Menopause; Östrogen

KONTAKT

Cynthia A Stuenkel, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA; castuenkel@health.ucsd.edu

ABSTRACT

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Frauen in den Industrie- und Entwicklungsländern. Neben den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren gibt es auch eine Reihe von reproduktiven Meilensteinen, die erkannt wurden. Ziel dieses White Papers, das von der International Menopause Society in Verbindung mit dem Weltmenopausentag 2023 herausgegeben wurde, ist es, die Meilensteine der weiblichen Fortpflanzung im Hinblick auf ein potenzielles kardiovaskuläres Risiko zu beleuchten und Empfehlungen zur Minimierung dieses Risikos zu geben. Die wichtigsten Meilensteine, die erörtert werden, betreffen den Menstruationszyklus, unerwünschte Schwangerschaftsfolgen, Brustkrebsbehandlungen und die Menopause. Für jede dieser Kategorien gibt es eine Reihe von Kombinationen, die in Beobachtungsstudien mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht wurden. In der gegenwärtigen klinischen Versorgung wird die Anerkennung dieser reproduktiven Meilensteine gefördert, damit die Patienten informiert und motiviert werden können, sich frühzeitig in ihrem Lebenslauf mit der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu befassen, statt erst später im Leben. Optionen für eine gezielte Betreuung durch spezialisierte Teams sollen den Erfolg bei der Risikoerkennung, dem Screening und der möglichen Entdeckung von CVD sowie im Idealfall bei der Primär- oder Sekundärprävention von CVD verbessern. Die Förderung der kardiovaskulären Gesundheit von Frauen hat weitreichende Auswirkungen für sie selbst, ihre Familien und ihre Nachkommen. Es ist an der Zeit, der kardiovaskulären Gesundheit von Frauen Priorität einzuräumen.

Einleitung

Trotz Fortschritten bei Diagnose und Behandlung sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) nach wie vor die häufigste Todesursache bei Frauen in den Industrie- und Entwicklungsländern. Nach Angaben der World Heart Federation (WHF) sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich Herzkrankheiten und Schlaganfall, weltweit die häufigste nicht übertragbare Krankheit und für fast 20,5 Millionen Todesfälle verantwortlich, von denen mehr als drei Viertel in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen auftreten (1). Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind für 35 % der jährlichen Todesfälle bei Frauen verantwortlich - das ist mehr als das 13-fache der Rate von Brustkrebs und mehr als alle Krebsarten zusammen (2).

Im Jahr 2021 stellte die Lancet-Kommission für Frauen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Aufgabe, die weltweite Belastung durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen bis 2030 zu verringern (3). Dieses internationale Team betonte, dass „Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor zu wenig erforscht, zu wenig erkannt, zu wenig diagnostiziert und zu wenig behandelt

werden". Eines ihrer Ziele war es, das weltweite Bewusstsein für geschlechtsspezifische und geschlechtsspezifische Ungleichheiten bei CVD zu schärfen (3). Im darauffolgenden Jahr rief die American Heart Association (AHA) zum Handeln auf, um das Bewusstsein für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen zu schärfen (4). Ein Hauptanliegen beider Gruppen war, dass sich der in den letzten vier Jahrzehnten beobachtete positive Rückgang der Sterblichkeit bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen - einschließlich koronarer Herzkrankheiten (KHK) und Schlaganfall – verlangsamt (3,4).

Notwendigkeit einer stärkeren Sensibilisierung

Die Risikowahrnehmung, der wichtigste Faktor für die Einhaltung der Empfehlungen zur CVD-Prävention (5,6), ist bei Frauen zurückgegangen. Im Jahr 2019 war die Wahrscheinlichkeit, dass Frauen Herzkrankheiten als Haupttodesursache angaben, um 74 % geringer als zehn Jahre zuvor (7), und die Wahrscheinlichkeit, dass sie Brustkrebs gegenüber Herzkrankheiten als Haupttodesursache angaben, war doppelt so hoch (16,5 % gegenüber 7,9 %).

Die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen können in drei Kategorien eingeteilt werden: gut etablierte Risikofaktoren, zu wenig bekannte Risikofaktoren und geschlechtsspezifische Risikofaktoren (3). Die etablierten Risikofaktoren sind als Ziel von medizinischen Therapien und Lebensstiländerungen am bekanntesten. Dazu gehören medizinische Erkrankungen - Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes - sowie lebensstilbedingte Probleme - Übergewicht, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen oder Tabakkonsum. Bluthochdruck ist „der weltweit führende Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die größte und am meisten vernachlässigte Gesundheitsbelastung bei Frauen" (3). Frauen haben ein höheres Risiko für einen akuten Myokardinfarkt (AMI) in Verbindung mit Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes als Männer (3). Adipositas ist der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für Bluthochdruck und trägt wesentlich zur Sterblichkeit bei Frauen bei. Zu den unterschätzten Faktoren gehören psychosoziale Risikofaktoren (Depressionen und Angstzustände), Missbrauch und Gewalt in der Partnerschaft (die zu chronischem Stress führen), sozioökonomischer und kultureller Status, Rasse und Armut, mangelnde Gesundheitskompetenz und Umweltrisikofaktoren (Luftverschmutzung). In den letzten Jahren sind geschlechtsspezifische Risikofaktoren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Dazu gehören die vorzeitige Menopause, Schwangerschaftsdiabetes, hypertensive Schwangerschaftsstörungen, Frühgeburten, das polyzystische Ovarialsyndrom sowie systemische Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen (3).

Das akute Koronarsyndrom kann sich bei Männern und Frauen unterschiedlich äußern, obwohl die meisten mit typischen Brustschmerzen oder Brustbeschwerden auftreten (8). Zu den ersten Symptomen bei Frauen können atypische Brustschmerzen, Atemnot, Schwäche, Müdigkeit und Verdauungsstörungen gehören (8). In einer kürzlich durchgeführten Umfrage erkannten weniger Frauen diese klassischen Symptome - Schmerzen in der Brust, Taubheitsgefühl, Kieferschmerzen oder Engegefühl in der Brust - als häufige Anzeichen von Myokardischämie und Herzinfarkt (7). Die Verweigerung der Erkennung von Symptomen und die Verzögerung bei der Suche und Inanspruchnahme von medizinischer Versorgung tragen zum Fortbestehen der Ungleichheiten bei (4).

Ungleichheiten in der Versorgung (gegenüber Männern), die in den 1990er Jahren bestanden, bestehen auch heute noch. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) erreichten Frauen < 65 Jahre seltener die Zielvorgabe von 90 Minuten von der Tür bis zum Ballon (4). Bei Frauen mit der gleichen klinischen Vorgeschichte wie bei Männern war die Wahrscheinlichkeit geringer, dass sie für eine Herzkatheterisierung überwiesen wurden (4). Bei Patienten mit Herzinfarkt und obstruktiven Koronararterien war die Sterblichkeit bei Frauen höher, insbesondere in jüngeren Jahren (4). Schließlich war die Sterblichkeit im Krankenhaus nach Revaskularisierungsmaßnahmen bei Frauen höher (4). Bei Patienten, die mit einem ischämischen Schlaganfall eingeliefert wurden, war die Wahrscheinlichkeit geringer, dass sie vom Rettungsdienst ins Krankenhaus transportiert wurden, dass sie innerhalb der 25-Minuten-Zielvorgabe eine Bildgebung erhielten und dass sie innerhalb der 2-Stunden-Zielvorgabe weniger häufig einen Plasminogenaktivator vom Gewebetyp erhielten (4).

Trotz dieses nachgewiesenen Bedarfs gaben fast 20 % der Auszubildenden in der medizinischen Weiterbildung an, nicht oder nur minimal in geschlechtsspezifischen medizinischen Konzepten geschult worden zu sein. In der klinischen Ausbildung muss auf frauenspezifische oder vorwiegend bei Frauen auftretende Risikofaktoren hingewiesen werden. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Fachärzten ist notwendig. Erforderlich sind Forschung, Engagement in der Gemeinschaft und das Eintreten für politische und gesetzliche Maßnahmen. Sensibilisierungskampagnen müssen die weitreichenden Vorteile der Prävention und der lebenslangen Optimierung der kardiovaskulären Gesundheit hervorheben (4). Dies sind ehrgeizige und anspruchsvolle Unternehmungen, die weltweit anerkannt sind (3).

Geschlechtsspezifische Risikofaktoren bei Frauen

Betrachtet man die Lebensspanne von Frauen, so treten Herzinfarkt und Schlaganfall in der Regel im Alter von ≥ 70 Jahren auf. Die Jahrzehnte davor können jedoch als "Zeitfenster" für die

Identifizierung einzigartiger Risikofaktoren und für Interventionen betrachtet werden (9). In den letzten fünf Jahren hat das Interesse an geschlechtsspezifischen Unterschieden bei CVD zugenommen, wobei eine wachsende Zahl geschlechtsspezifischer Faktoren identifiziert wurde, die bei der Erkennung und Bewertung des CVD-Risikos von Frauen helfen (Tabelle 1) (10-17). Genetische Zusammenhänge zwischen kardiometabolischen Erkrankungen und geschlechtsspezifischen Risiken sind nachgewiesen worden (18). Die Einbeziehung frauenspezifischer Risikofaktoren in die quantitative Risikobewertung über die gesamte Lebensspanne ist notwendig (4).

Neben den traditionellen Risikofaktoren erkennt der WHF auch Bluthochdruck oder Diabetes während der Schwangerschaft und der Menopause als CVD-Risikofaktoren an (2). Eine Präeklampsie in der Vorgeschichte und eine vorzeitige Menopause (Alter < 40) wurden von der AHA und dem American College of Cardiology (ACC) offiziell als risikoe erhöhende Faktoren anerkannt (19), aber geschlechtsspezifische Risiken wurden bisher noch nicht in formelle Risikobewertungsrechner aufgenommen.

Ziel dieses White Papers, das von der International Menopause Society (IMS) in Verbindung mit dem Weltmenopausentag 2023 herausgegeben wurde, ist es, die Meilensteine der weiblichen Fortpflanzung im Hinblick auf potenzielle kardiovaskuläre Risiken hervorzuheben und Empfehlungen zur Minimierung des CVD-Risikos bei Frauen zu geben. Obwohl das IMS-White Paper traditionell den Schwerpunkt auf Themen legt, die für den Übergang in die Wechseljahre und die Zeit nach der Menopause spezifisch sind, wurde der Schwerpunkt dieses White Papers gewählt, weil es zwingende, sich abzeichnende Beweise dafür gibt, dass die kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen in der Lebensmitte und darüber hinaus die reproduktiven Ereignisse während ihrer Lebensspanne widerspiegelt. Es wird eine Reihe von reproduktiven Meilensteinen erörtert, darunter solche, die mit dem Menstruationszyklus, ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen, Brustkrebsbehandlungen und der Menopause zusammenhängen.

Zyklizität der Menstruation

Im Jahr 2006 veröffentlichte das American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) eine Stellungnahme des Ausschusses mit dem Titel „Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign“ (20). Die Kernaussage lautete, dass Kliniker bei jedem Besuch nach dem ersten Tag der letzten Menstruation und dem Blutungsmuster fragen sollten, sobald die Mädchen ihre Menstruation haben. Durch die Einbeziehung einer Bewertung des Menstruationszyklus als „vitalen Zeichen“ wird die Bedeutung der Menstruation für die allgemeine Gesundheit unterstrichen. Die Erkennung abnormaler Menstruationsmuster in der Jugend kann die

Früherkennung potenzieller Gesundheitsprobleme im Erwachsenenalter verbessern. Zu den Merkmalen des Menstruationszyklus, die mit einem kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang stehen, gehören die vorzeitige, späte oder unregelmäßige Menarche, das polyzystische Ovarialsyndrom und die funktionelle hypothalamische Amenorrhoe. Die Risiken der hormonellen Empfängnisverhütung werden berücksichtigt (11).

Frühe Menarche

Nahezu alle Diskussionen über geschlechtsspezifische Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen schließen eine frühe oder verfrühte Menarche ein, die von einigen als Alter < 12 und von anderen als Alter ≤ 10 definiert wird (10-15,17). In der Nurses' Health Study lag das multivariable bereinigte CV-Risiko für eine frühe Menarche \leq Alter 10 bei 1,22 (1,09-1,36) (21). In einer übergreifenden Überprüfung von 33 Studien betrug die Hazard Ratio (HR) für zusammengesetzte Herz-Kreislauf-Erkrankungen 1,15 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,02-1,28) (22) (Tabelle 2). Eine vorzeitige Menarche wird mit der Entwicklung des metabolischen Syndroms und einem Anstieg des Body-Mass-Index (BMI) und der viszeralen Adipositas in Verbindung gebracht (15).

Unregelmäßigkeit des Menstruationszyklus

In der Nurses' Health Study wurde gezeigt, dass Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus während der gesamten reproduktiven Lebensspanne mit vorzeitiger Sterblichkeit (< 70 Jahre) in Verbindung stehen (23). In einer über 24 Jahre dauernden Nachbeobachtungsphase gaben 79505 prämenopausale Frauen ohne CVD, Krebs oder Diabetes mellitus die Länge und Regelmäßigkeit ihrer Menstruationszyklen an. Zu den Ergebnissen gehörten die Gesamtmortalität und die ursachenspezifische vorzeitige Sterblichkeit (\leq Alter 70). Diejenigen, deren Zyklus immer unregelmäßig war oder ausblieb, hatten ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Tod (< 70 Jahre) aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs. Bei Menstruationsunregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Menstruation im Alter von 14-17 Jahren war in multivariaten Modellen das Risiko eines vorzeitigen Todes erhöht (relatives Risiko (RR) 1,22; $p = 0,006$); bei Menstruationsunregelmäßigkeiten im Alter von 18-22 Jahren war das Risiko weiter erhöht (RR 1,39; $p = 0,004$); und bei Menstruationsunregelmäßigkeiten im Alter von 29-46 Jahren trat das höchste Risiko eines vorzeitigen Todes auf (RR 1,50; $p = 0,001$)²³. Das signifikant erhöhte Risiko eines vorzeitigen Todes blieb auch nach Anpassung an BMI, körperliche Aktivität und Lebensstilfaktoren sowie nach Ausschluss von Frauen mit Hirsutismus und deutlichen Anzeichen eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) bestehen (23).

Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das potenzielle kardiovaskuläre Risiko bei Frauen mit PCOS spiegelt die häufige Entwicklung des metabolischen Syndroms und seiner Komponenten (Hyperandrogenismus, Fettleibigkeit, Insulinresistenz, Dyslipidämie und Bluthochdruck) mit Hinweisen auf subklinische und klinische CVD wider (24). In einer Meta-Analyse von Kohortenstudien betrug die Odds Ratio für ischämische Herzkrankheiten 2,77 (95 % Konfidenzintervall (CI) 2,12-3,61) (25). Ein Workshop des National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) aus dem Jahr 2021 kam jedoch zu dem Schluss, dass die Beweise für einen unabhängigen Zusammenhang zwischen PCOS und Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht schlüssig sind (26). Im Gegensatz dazu empfiehlt die internationale Leitlinie für das Management von PCOS aus dem Jahr 2023, dass PCOS als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in die Risikobewertungsinstrumente aufgenommen werden sollte, dass Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und möglicherweise auch für die Herz-Kreislauf-Mortalität haben sollten und dass sie auf Herz-Kreislauf-Risikofaktoren untersucht werden sollten. Präventive Strategien sollten Vorrang haben (27).

Funktionelle hypothalamische Amenorrhöe

Ob die funktionelle hypothalamische Amenorrhoe (FHA), ein Spektrum klinischer Störungen - extremer Kalorienentzug (Anorexia nervosa), übermäßiger Energieverbrauch (die athletische Triade) oder stressinduzierte Amenorrhoe - mit einem erhöhten CVD-Risiko verbunden ist, ist ungewiss (28,29). Bei Primatenmodellen mit stressinduzierter Amenorrhoe wurden eine abnorme koronare Vasomotion und eine vorzeitige Atherosklerose nachgewiesen (30). Im Rahmen der Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) wurde eine endotheliale Dysfunktion bei Frauen mit FHA festgestellt (31). Es sind weitere Studien erforderlich, um das langfristige CVD-Risiko zu bestätigen.

Hormonbasierte Empfängnisverhütung

Die frühe Assoziation von oralen Kontrazeptiva (OC) mit einem erhöhten kurzfristigen CVD-Risiko (Thrombose, Schlaganfall und ischämische Herzkrankheit) spiegelt höhere Ethinylestradiol-Dosen wider als die derzeit verschriebenen ($< 35 \mu\text{g}$ und häufig $< 20 \mu\text{g}$) (15). In einer kürzlich durchgeführten Analyse der UK Biobank wurde ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (HR 2,49; 95% CI 1,44-4,30) vor allem im ersten Jahr der Anwendung beobachtet (32). Frauen, die rauchen, älter als 35 Jahre sind oder unter unkontrolliertem Bluthochdruck oder Thrombophilie leiden, wird empfohlen, die Einnahme von OCs zu vermeiden (15). Frauen mit Migräne haben ein

erhöhtes Schlaganfallrisiko unter der Einnahme von OCs; Frauen mit Dyslipidämie haben ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle (22). Frauen mit Bluthochdruck in der Anamnese, die in der Schwangerschaft kombinierte Hormonpräparate einnahmen, hatten ein höheres Risiko für Myokardinfarkt und venöse Thromboembolien (VTE) als Anwenderinnen von Hormonpräparaten ohne diese Anamnese (33). Für Frauen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einem hohen Ausgangsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind langwirksame reversible Verhütungsmethoden und reine Gestagene vorzuziehen (14). Gestagene können unabhängige Auswirkungen auf die Gefäßgesundheit haben (34). Das Thromboserisiko scheint bei norgestrel- oder levonorgestrelhaltigen KOKs geringer zu sein als bei solchen, die Desogestrel oder Gestoden enthalten; bei Drospirenon könnte das Risiko jedoch höher sein (35). Die Frage, ob KOKs langfristige CVD-Risiken oder mögliche Vorteile mit sich bringen, bedarf weiterer Untersuchungen (36).

Unfruchtbarkeit

In einer prospektiven Kohortenstudie der Nurses' Health Study II (n = 103.729) berichteten 27,6 % der Teilnehmerinnen über Unfruchtbarkeit (37). Diejenigen mit einer Unfruchtbarkeitsgeschichte hatten ein höheres KHK-Risiko (HR 1,13; 95% CI 1,01-1,26), insbesondere bei einem früheren Alter der Unfruchtbarkeit (≤ 25 Jahre) (HR 1,26; 95% CI 1,09-1,46). Ursachen für die Unfruchtbarkeit waren in erster Linie Ovulationsstörungen (HR 1,28; 95% CI 1,05-1,55) oder Endometriose (HR 1,42; 95% CI 1,09-1,85). Ob die Frauen ein PCOS oder eine eingeschränkte Eierstockreserve hatten, wurde nicht angegeben, ebenso wenig wie Medikamente zur Ovulationsinduktion oder das Vorhandensein von Entzündungen. In einer prospektiven Nachbeobachtung der Women's Health Initiative (WHI) war eine Unfruchtbarkeitsanamnese bei Studienbeginn mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz verbunden, insbesondere bei erhaltener Ejektionsfraktion (HR 1,27; p = 0,002) (38). Dies geschah unabhängig von den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Bemerkenswert ist, dass peripartale kardiovaskuläre Komplikationen (Präeklampsie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall, Lungenödem und venöse Thromboembolien) berichtet wurden, wenn die Empfängnis durch assistierte Reproduktionstechnologie erreicht wurde (39).

Ungünstige Schwangerschaftsfolgen

2018 förderten die ACOG und die AHA-Führung die Zusammenarbeit bei der Risikoeermittlung und Reduzierung von CVD bei Frauen (40). Ungünstige Schwangerschaftsfolgen (APOs) - Präeklampsie, Schwangerschaftsdiabetes, geringes Gestationsalter, niedriges Geburtsgewicht,

Wachstumsverzögerung und Frühgeburt - treten häufiger bei Frauen mit Risikofaktoren vor der Schwangerschaft auf - Bluthochdruck, Glukoseintoleranz, Hyperlipidämie und Fettleibigkeit. Alle APOs sind ein Vorbote zukünftiger CVD (41).

In einer Übersichtsarbeit wurde der Zusammenhang zwischen reproduktiven Faktoren bei jungen Frauen und späterer CVD untersucht (22). Die Übersichtsarbeit umfasste 24 Metaanalysen und acht systematische Übersichten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit der Patientinnen von 8 bis 10 Jahren und untersuchte den Zusammenhang zwischen fruchtbarkeitsbezogenen Faktoren und ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen mit späteren CVD-Ereignissen (zusammengesetzte CV-Ereignisse, ischämische Herzkrankheit, periphere Arterienerkrankung, Schlaganfall und Herzinsuffizienz). Frauen mit rezidivierender Präeklampsie wiesen das höchste Risiko auf - ein dreifacher Anstieg der Herzinsuffizienz. Präeklampsie war mit einem 2-fach höheren Risiko für zusammengesetzte Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich ischämischer Herzkrankheiten und Schlaganfall, verbunden. Schwangerschaftsbluthochdruck, Plazentaablösung und wiederholte Fehlgeburten wurden mit einem 1,5-1,9-fach erhöhten Risiko in Verbindung gebracht. Eine frühe Menarche, eine Frühgeburt und PCOS erhöhten das Risiko um das 1,5-fache.

In einer anderen Analyse wurde eine hypertensive Störung in der ersten Schwangerschaft mit einem signifikant erhöhten Risiko für CVD (KHK oder Schlaganfall) in Verbindung gebracht (HR 1,6) (42). Bei einer Unterscheidung zwischen Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie war die Präeklampsie mit einem 2,2-fach erhöhten KHK-Risiko verbunden, während die Schwangerschaftshypertonie mit einem 1,6-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden war (42). Zu den möglichen physiologischen Mechanismen, die hypertensive Schwangerschaftsstörungen mit CVD in Verbindung bringen, gehören endotheliale Dysfunktion und Entzündung (14). Eine Mendelsche Randomisierungsanalyse ergab, dass jede hypertensive Schwangerschaftsstörung mit KHK und ischämischem Schlaganfall assoziiert war (43).

Um das Ausmaß der Risiken während der Schwangerschaft besser einschätzen zu können, wurde kürzlich der intergenerationale Lebenszyklus in den Mittelpunkt gerückt und die Aufmerksamkeit auf die Auswirkungen der Erfahrungen der Mutter auf den Fötus während der Schwangerschaft gelenkt (44). Eine Überprüfung der dänischen Gesundheitsregister ergab, dass Kinder von Müttern mit hypertensiven Schwangerschaftsbeschwerden ein erhöhtes Diabetesrisiko haben (45). Eine besondere Herausforderung stellt die Anamnese nachteiliger Schwangerschaftsfolgen dar. In Anerkennung der Notwendigkeit einer Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Geburtshelfern zur Förderung der Risikoermittlung und Verringerung von CVD (40) wurde vorgeschlagen, den Schwerpunkt auf die Beratung vor der Schwangerschaft, die Überwachung

während der Schwangerschaft, die umsichtige Planung der Entbindung und eine längere postpartale Nachsorge mit geeigneter multidisziplinärer Betreuung zu legen (44,46-49). In den USA, wo die Müttersterblichkeitsrate zu den höchsten in den Industrieländern gehört, haben einige akademische Zentren kardiologisch-gynäkologische Abteilungen eingerichtet, um diese Ziele zu erreichen (46), eine Maßnahme, die von der Lancet-Kommission (3) befürwortet wird.

Brustkrebs

Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen haben gemeinsame Risikofaktoren: Alter, Ernährung, Familienanamnese, Alkoholkonsum, Hormonersatz, Fettleibigkeit/Übergewicht, körperliche Aktivität und Tabakkonsum (50). Obwohl Brustkrebs an sich kein reproduktiver Meilenstein ist, stört die Behandlung häufig die Fortpflanzungsfunktion und beeinträchtigt die Eierstockhormonproduktion. Der Bereich der Kardio-Onkologie hat sich in dem Maße entwickelt, wie das klinische Bewusstsein für die weitreichenden kardiovaskulären Auswirkungen von Krebs und Krebsbehandlungen gestiegen ist. In einer Kohorte des Krebsregisters Surveillance, Epidemiology, and End Results, das Frauen mit endgültiger Behandlung von lokalisiertem Brustkrebs umfasste, die fünf Jahre nach ihrer Erstdiagnose noch lebten, war die kumulative Inzidenz der Sterblichkeit an Nicht-Brustkrebs fast siebenmal höher als die kumulative Inzidenz der Sterblichkeit an Brustkrebs. Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren mit 30 % die häufigste Ursache (51).

Betrachtet man die verschiedenen Krebsbehandlungen - Chemotherapie, Strahlentherapie und endokrine Therapie -, so wirkt sich jede auf unterschiedliche Weise auf das Lebensstilrisiko aus. Die Chemotherapie trägt zu einer induzierten Ovarialinsuffizienz bei, während Wirkstoffe wie Anthrazykline und Trastuzumab direkt zu einer Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems beitragen und das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz erhöhen (50). Die Strahlentherapie der Brustwand erhöht das Risiko für ischämische Herzerkrankungen, Herzklappen- und Herzbeutelverletzungen sowie Kardiomyopathie (11,50,52,53). In der Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE)-Studie an jungen Frauen (< 55 Jahre) mit Brustkrebs war die linksseitige RT im Vergleich zur rechtsseitigen RT mit einem signifikanten 2,5-fachen Anstieg der CVD-Ereignisse verbunden (54). In einer anderen Studie traten innerhalb eines Jahrzehnts nach der Bestrahlung häufig Herzversagen und Vorhofflimmern/-flattern auf (55).

In einer 5-Jahres-Studie aus dem Vereinigten Königreich, in der die Raten von kardiovaskulären Ereignissen nach Beginn einer endokrinen Therapie (Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen) verglichen wurden, war die Rate an Herzinfarkten oder Schlaganfällen unter beiden Behandlungen ähnlich, während die Rate an Herzinsuffizienz um 86 % und die kardiovaskuläre Mortalität um 50

% unter den Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen signifikant erhöht war (52). In einer separaten Analyse dominierten thrombotische Ereignisse das kardiovaskuläre Risiko bei Therapien mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren, während bei AIs das metabolische Syndrom, Bluthochdruck und Dyslipidämie vorherrschend waren und die kardiovaskulären Ereignisraten anstiegen (56).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Frauen, die sich einer Brustkrebsbehandlung unterziehen, das Screening und die Ermittlung von Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie die Förderung eines gesunden Lebensstils Priorität haben. Bei Frauen mit einer Vorgeschichte von behandeltem Brustkrebs sollten diese Maßnahmen fortgesetzt werden. Eine Überweisung zur kardiologischen Untersuchung könnte zur Überwachung der Herzfunktion in Abhängigkeit von den spezifischen Behandlungen, der Symptomentwicklung und der klinischen Präsentation angebracht sein, eine Maßnahme, die von der Lancet-Kommission empfohlen wird (3,50,53).

Menopause

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen reproduktiven Meilensteinen, die von einigen Menschen erlebt werden, ist die Menopause ein universelles Ereignis für reproduktionsfähige Personen, die mit Eierstöcken geboren wurden und lange genug leben. Der Übergang in die Wechseljahre kann als Tor zur zweiten Lebenshälfte betrachtet werden und bietet als solches die Gelegenheit, den Lebensstil neu zu bewerten, laufende und potenzielle gesundheitliche Probleme zu erkennen und einen proaktiven Ansatz für das künftige Wohlbefinden, insbesondere das kardiovaskuläre Wohlbefinden, zu fördern (57). Die Komplexität der kardiometabolischen Veränderungen während des Übergangs zur Menopause wurde kürzlich untersucht (13,16,58). Zu den vier Hauptaspekten, die sich auf das CVD-Risiko auswirken können, gehören die Veränderungen der kardiometabolischen Gesundheit, die Symptome der Menopause, die reproduktive Lebensspanne und die Hormontherapie in der Menopause.

Veränderungen der kardiometabolischen Gesundheit

Während des Übergangs zur Menopause kommt es zu einer erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms, begleitet von einer erhöhten subklinischen Atherosklerose (16,58). Klinisch gesehen kommt es zu einer Gewichtszunahme (aufgrund des Alterns) und einer Umverteilung von Fett in Form von abdominaler Adipositas (aufgrund der Menopause), während das viszerale Fettgewebe ebenfalls zunimmt (58). Eine erhöhte Insulinresistenz, eine Verschlechterung des Lipidprofils (Anstieg der Lipoproteine niedriger Dichte und der Triglyceride) sowie Veränderungen der

Skelettmuskelzusammensetzung und des Stoffwechsels können ebenfalls zu dem ungünstigen kardiometabolischen Profil im Zusammenhang mit dem Übergang in die Wechseljahre beitragen (16,58).

Vasomotorische Symptome

Unter den unzähligen Symptomen des Übergangs zur Menopause wird das kardiovaskuläre Risiko mit vasomotorischen Symptomen (VMS), Schlafstörungen und Depressionen in Verbindung gebracht. Prospektive Längsschnittdaten aus der Study of Women Across the Nation (SWAN) zeigten erstmals unterschiedliche Muster von VMS während des Übergangs zur Menopause (59). Ein frühes Auftreten von VMS, unabhängig davon, ob es nach der Menopause anhält oder abnimmt, war mit einer erhöhten Intima-Medial-Dicke der Halsschlagader verbunden (59). Der Zusammenhang zwischen einem ungünstigen CVD-Risiko und einem früh einsetzenden VMS bei prämenopausalen Frauen wurde bestätigt (60). Frauen mit VMS haben nachweislich eine schlechtere Endothelfunktion, eine stärkere Aortenverkalkung, eine stärkere Koronararterienverkalkung (CAC), eine höhere Karotis-IMT und Karotisplaque, eine akute Verringerung der kardialen Vaguskontrolle, sind häufiger übergewichtig oder fettleibig und haben ein früh einsetzendes VMS (im Alter von 40 bis 53 Jahren) (61). Assoziationen zwischen VMS und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden in mehreren Kohorten festgestellt, darunter SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart (61) und das International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium (62). Früh auftretende VMS gehören zu den stärksten Prädiktoren für subklinische CVD unter den vielen untersuchten Kovariaten - stärker als CVD-Risikofaktoren und Sexualsteroidhormonspiegel (61). Die SWAN-Forscher haben auch ein fast zweifach höheres Risiko für klinische CVD-Ereignisse bei Frauen festgestellt, die über häufiges VMS von zwei Jahrzehnten Dauer berichten (63). VMS könnte sich als neuer, frauenspezifischer CVD-Risikofaktor herausstellen (63). Zu den Assoziationen mit VMS gehören hypertensive Schwangerschaftsbeschwerden und Schwangerschaftsdiabetes mellitus (64,65). Es ist nicht bekannt, ob die Behandlung von VMS das CVD-Risiko verringert.

Reproduktive Lebensspanne

Die reproduktive Lebensspanne erstreckt sich von der Menarche bis zur Menopause mit einer ungefähren Dauer von 40 Jahren. Bei Frauen, die im Alter von < 40 Jahren in die Menopause kommen, steigt bei einer reproduktiven Lebensspanne von < 30 Jahren das CVD-Risiko (11). Eine Analyse von gepoolten Daten aus 15 Beobachtungsstudien aus fünf Ländern mit 301438 Frauen

ergab ein erhöhtes CVD-Risiko bei Frauen mit einer Menopause < 40 Jahren (66). Die Ereignisrate betrug 4,1/1000 Personenjahre; HR 1,55 (95% CI 1,38-1,73), was mit Schätzungen aus anderen Studien übereinstimmt (22,67,68). Eine verkürzte reproduktive Lebensspanne wurde mit einem erhöhten Risiko für ischämische Herzkrankheiten (21), kongestive Herzinsuffizienz (69) und Diabetes (70) in Verbindung gebracht. Ob diese Assoziationen gemeinsame Ursachen (genetische, lebensstilbedingte oder umweltbedingte Risiken) widerspiegeln, die zu einer vorzeitigen Alterung führen, oder einfach auf einen vorzeitigen Östrogenmangel zurückzuführen sind, ist Gegenstand aktiver Untersuchungen und Diskussionen (71-73).

Hormontherapie in den Wechseljahren

In den 1980er Jahren berichteten zahlreiche Beobachtungsstudien über den Nutzen einer Östrogentherapie auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, Surrogatmarker für das kardiovaskuläre Risiko und klinische CVD-Ergebnisse (74). Die PEPI-Studie (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention) berichtete, dass die Auswirkungen von konjugiertem Pferdeöstrogen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder mikronisiertem Progesteron (MP) auf kardiovaskuläre Risikofaktoren von neutral bis vorteilhaft reichten (75). Nachfolgende randomisierte kontrollierte Studien zur Hormontherapie nahmen Frauen im Alter von 50-79 Jahren auf, um die sekundäre (z. B. Heart and Estrogen Progestin Replacement Study, HERS) (76) und primäre (z. B. Women's Health Initiative, WHI) (77,78) Prävention von CVD zu untersuchen, mit enttäuschenden Ergebnissen. In der WHI-Studie waren die Risiken (Herzinfarkt, Schlaganfall, venöse Thrombosen und Brustkrebs) größer als der präventive Nutzen (Verringerung von Knochenbrüchen und Darmkrebs) (78). Beim Vergleich der Ergebnisse der CEE-Alleinstudie mit denen der Kombinationstherapie-Studie (CEE plus MPA) zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse für kardiovaskuläre und Brustkrebs-Ereignisse (mehr Ereignisse unter der Kombinationstherapie, weniger unter CEE allein) (78). Weitere Analysen ergaben einen Mortalitätsvorteil für jüngere Frauen, die CEE allein einnahmen (79,80). Eine kürzlich durchgeführte Übersichtsarbeit, in der 60 systematische Übersichten, 102 Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien und 38 Metaanalysen von Beobachtungsstudien ausgewertet wurden, ergab, dass die reine Östrogentherapie einen Vorteil in Bezug auf die Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bietet, die MHT jedoch negative Auswirkungen auf die Schlaganfall- und Herz-Kreislauf-Inzidenz hat (81).

Stratifizierte Analysen der WHI-Ergebnisse nach Altersdekade und Jahren seit der Menopause lieferten eine klinisch relevantere Bewertung von Risiken und Nutzen (77,78). In Anbetracht der Tatsache, dass jüngere Frauen (im Alter von 50-59 Jahren) mit größerer Wahrscheinlichkeit ein

lästiges VMS aufweisen, war es beruhigend, dass die Risiken geringer waren als bei Frauen ≥ 60 Jahre (78). Die meisten Expertengruppen empfehlen eine stufenweise Bewertung, um die Angemessenheit und Sicherheit von Frauen zu beurteilen, die eine Hormontherapie zur Linderung ihrer Symptome in Betracht ziehen (57,82-85). Dazu gehören die Überprüfung von Kontraindikationen, eine standardisierte Risikobewertung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Brustkrebs sowie die Bestätigung des Gebärmutterstatus. Bei Frauen, die eine Hormontherapie in Erwägung ziehen, kann bei fehlenden Kontraindikationen und niedrigem Ausgangsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Brustkrebs das gesamte Spektrum der Hormontherapie in Anspruch genommen werden. Bei Frauen mit mittlerem CVD-Risiko werden transdermale Estradioltherapien und mikronisiertes Progesteron bevorzugt, falls dies zum Schutz der Gebärmutter erforderlich ist.

Transdermale Östradiolpräparate wirken sich weniger stark auf Gerinnungsfaktoren, Blutdruck, Triglyceride, C-reaktives Protein und Sexualhormon-bindendes Globulin aus und sind in niedrigeren Dosen für Frauen mit VTE-Risiko, Bluthochdruck, Hypertriglyceridämie, Fettleibigkeit, metabolischem Syndrom, Diabetes und einer Vorgeschichte von Gallenblasenerkrankungen besser geeignet (57). Bei Frauen mit hohem CVD-Risiko sollte hingegen eine nicht-hormonelle Option zur Linderung der VMS-Symptome in Betracht gezogen werden. Orales mikronisiertes Progesteron scheint nur geringe oder gar keine nachteiligen Auswirkungen auf die Lipide zu haben (75). Mehrere Beobachtungsstudien (ESTHER, E3N, Million Women Study) haben das Thromboserisiko untersucht und festgestellt, dass das Risiko bei MPA höher war als bei anderen Gestagenen (86-88). Mikronisiertes Progesteron und Pregnand-ivate gelten in Bezug auf Thrombose als neutral (86).

Risiken und Nutzen einer Hormontherapie in den Wechseljahren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Wie wird das CVD-Risiko bei Beginn einer Hormontherapie derzeit eingeschätzt? Bei einem Alter von weniger als 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach Einsetzen der Menopause ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung der Symptome und die Verringerung von Knochenschwund und Knochenbrüchen günstig. Bei einem Alter von über 60 Jahren oder mehr als 10 Jahren seit Beginn der Menopause wurde über ein höheres absolutes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Thrombose und Demenz berichtet (85). Wie steht es um den Nutzen einer Hormontherapie für Herz-Kreislauf-Erkrankungen? Diese Frage ist nach wie vor umstritten.

Die Timing-Hypothese neu beleuchtet

Als Reaktion auf die negativen Ergebnisse von Studien zur primären und sekundären KHK-Prävention, an denen Probanden teilnahmen, die im Durchschnitt mindestens ein Jahrzehnt älter waren als das übliche Alter der Menopause, wurde die Timing-Hypothese, die ursprünglich von Thomas Clarkson als Reaktion auf die Ergebnisse seiner Primatenstudien vorgeschlagen wurde, wieder aufgegriffen (89). Seine Daten deuteten ursprünglich darauf hin, dass eine Östrogentherapie KHK verhindern könnte, wenn sie bei jungen Frauen, deren Gefäße zu Beginn der Behandlung gesund waren, kurz vor der Menopause begonnen wird. In der WHI-Studie stimmten einige Ergebnisse mit der Timing-Hypothese überein. Bei Frauen im Alter von 50-59 Jahren, die 7,2 Jahre lang ausschließlich Östrogen erhielten, wurde eine signifikante Verringerung von Herzinfarkten, CAC am Ende der Studie und eine geringere Revaskularisierungsrate festgestellt (78). Die dänische Osteoporose-Präventionsstudie (DOPS) wurde konzipiert, um die Auswirkungen einer Hormontherapie auf die Knochengesundheit bei Frauen in der Perimenopause und kurz nach der Menopause zu untersuchen. Die DOPS-Studie, eine offene Studie mit einer Reihe methodischer Kritikpunkte, berichtete, dass der vordefinierte Sicherheitsendpunkt für Herz-Kreislauf-Erkrankungen - eine Kombination aus Tod oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz - bei den Frauen, die eine Hormontherapie erhielten, am Ende der zehnjährigen Therapie reduziert war (90). Zur weiteren Bestätigung der Timing-Hypothese wurden zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien mit den Surrogat-Endpunkten CAC und Karotis-Intimadicke initiiert. Die Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) untersuchte zwei Östrogenpräparate, eine niedrigere Dosis konjugierter Pferdeöstrogene als in der WHI und transdermales Östradiol in einer ähnlichen Dosis wie CEE 0,625 mg, beide im Wechsel mit oralem mikronisiertem Progesteron. Am Ende der Studie unterschied sich das Fortschreiten der Atherosklerose in den Hormontherapiegruppen nicht von Placebo (91). In der Studie Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol (ELITE) wurde orales Estradiol mit vaginalem Progesteron bei Frauen < 6 Jahre und > 10 Jahre nach der Menopause untersucht. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren hatte sich die Intima-Media-Dicke der Karotis bei den Frauen, die < 6 Jahre nach der Menopause mit Östrogen begannen, nicht in gleichem Maße erhöht; die CAC war in den Behandlungsgruppen ähnlich (92).

Die uneinheitlichen Studienergebnisse könnten Unterschiede im Alter der Probandinnen, im Ausgangszustand, in der Östrogendosis, im Präparat, in der Art der Verabreichung oder in der gleichzeitigen Gestagenexposition widerspiegeln und haben einige davon abgehalten, Östrogen zur KHK-Prävention zu empfehlen (3,57,85) , während andere (13,82) zulassen, dass eine frühzeitige Östrogentherapie einen vaskulären Nutzen bringen könnte. Zu den Gemeinsamkeiten

der Studien, die Beweise für die Timing-Hypothese lieferten, gehört die Verabreichung von oralen Östrogenpräparaten in Dosen, die gleich oder höher als CEE 0,625 mg sind, mit geringer oder keiner Gestagenexposition, über eine Dauer von ≥ 5 Jahren, an jüngere Frauen (< 60 Jahre), zeitnah zur Menopause (≤ 6 Jahre) (74). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse verweisen einige Gruppen - darunter die IMS - auf die Möglichkeit der Primärprävention, obwohl die HT für diese Indikation nicht zugelassen ist (82).

Dauer der Therapie

Es stellt sich die Frage, ob die Hormontherapie mit zunehmendem Alter der Frauen fortgesetzt oder ob die Hormontherapie wieder aufgenommen werden sollte, wenn das VMS nach dem Absetzen erneut auftritt (93). Leider mangelt es an evidenzbasierten Leitlinien zur Sicherheit des Absetzens und Wiederaufnehmens oder der Fortsetzung der Therapie über längere Zeiträume bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Menopause eine Hormontherapie zur Linderung der VMS-Symptome begonnen haben, so dass es schwierig ist, eindeutige Empfehlungen zu geben. Klinische Konsenserklärungen erlauben die Fortsetzung der MHT bei gesunden Frauen ≥ 65 Jahren ohne Kontraindikationen nach einer jährlichen Diskussion der zu erwartenden Risiken und Vorteile und einer Neubewertung des individuellen Gesundheitszustands (57,82-85). Zu den vernünftigen Maßnahmen gehören die Reduzierung der Dosis und die Erwägung transdermaler gegenüber oraler Östrogenpräparate (93). Wenn neue gesundheitliche Erwägungen das Sicherheitsprofil verändern, kann der Wechsel zu einer nicht-hormonellen Therapie zur Linderung der Symptome die umsichtigste Vorgehensweise sein (93).

Überlegungen zur frühen Menopause oder vorzeitigen Ovarialinsuffizienz

Obwohl die 18-jährige Nachbeobachtungszeit der WHI-Studie für keine Altersgruppe einen Anstieg der Sterblichkeit ergab (75), wurde ein Mortalitätsvorteil für Frauen mit frühzeitiger Menopause aufgrund einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie (BSO) vermutet. Bei alleiniger CEE (nach Hysterektomie) und BSO im Alter von 50-59 Jahren war die Sterblichkeit um 32 % und bei Frauen mit BSO < 45 Jahren um 40 % gesenkt (80). Für Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz (POI) oder frühzeitiger Menopause wird allgemein empfohlen - sofern keine Kontraindikationen oder ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Brustkrebs vorliegen -, sofort nach der Diagnose mit der Hormontherapie zu beginnen und sie bis zum voraussichtlichen Alter der natürlichen Menopause fortzusetzen, wenn die Zweckmäßigkeit einer Fortsetzung neu bewertet werden kann (57,83,85,94-99).

Die meisten Studien haben einen Zusammenhang zwischen POI und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Lebensmitte festgestellt (22,68,100,101). In der Canadian Longitudinal Study on Aging hatten Frauen mit POI einen höheren 10-Jahres-Framingham-Risiko-Score als Frauen mit natürlicher Menopause im erwarteten Alter, vergleichbar mit Frauen mit chirurgischer Menopause (102). Die meisten, aber nicht alle Studien bestätigen die Feststellung eines erhöhten CVD-Risikos bei Frauen mit POI (103). Eine Mendelsche Randomisierungsstudie, die ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Schlaganfall) mit einem früheren Alter bei der ersten Geburt, der Anzahl der Lebendgeburten und einem früheren Alter bei der Menarche feststellte, ergab keinen Zusammenhang mit dem Alter bei der Menopause (104). Diese Berichte sind provokativ und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Forschung, um das CVD-Risiko zu ermitteln und Praxisempfehlungen zu bestätigen.

Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

In den letzten fünf Jahren haben die aktualisierten Empfehlungen zur Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen das Screening auf geschlechtsspezifische Risikofaktoren in den Vordergrund gestellt (11,105,106). Die Annahme einer Lebensverlaufsperspektive unter Berücksichtigung der reproduktiven Meilensteine von Frauen, wie sie in diesem IMS-Weißbuch dargelegt wird, wird für Kliniker jetzt von Vorteil sein. In Zukunft werden geschlechtsspezifische Risiken hoffentlich in standardisierte CVD-Risikoberechnungen einbezogen werden. Eine genaue Überwachung und frühzeitige Änderung anerkannter kardiometabolischer Faktoren sind Schlüsselstrategien, die das erhöhte kardiovaskuläre Risiko, das durch diese reproduktiven Faktoren bedingt ist, zumindest teilweise abmildern werden.

Was den Lebensstil (Bewegung, Ernährung, Gewichtskontrolle und Raucherentwöhnung) betrifft, so gibt es universelle Empfehlungen zur Prävention. Zusätzlich zu diesen Maßnahmen empfiehlt der WHF, der sich an alle Nationen/Ethnien wendet, auch die Vermeidung von Alkohol und Stress. Was die Bewertung und Behandlung von Blutdruck, Blutzucker und Cholesterin angeht, so entsprechen die Empfehlungen des WHF denen der USA und anderer Industrienationen.

Eine anerkannte Strategie besteht darin, fünf Gesundheitsverhaltensweisen zu fördern (sich besser ernähren, körperlich aktiver sein, mit dem Rauchen aufhören, gesunden Schlaf bekommen und das Gewicht kontrollieren), zusammen mit Empfehlungen zur Kontrolle von drei Risikofaktoren: Blutfette, Blutzucker und Blutdruck) (107). Das Konzept der "idealen kardiovaskulären Gesundheit" beinhaltet das Erreichen all dieser Ziele (107). In den USA liegt die Prävalenz der idealen Herz-Kreislauf-Gesundheit jedoch bei <1 %. Die Zahl der Personen, die ≥ 5 Messwerte

auf dem idealen Niveau haben, nimmt mit dem Alter ab: bei Jugendlichen in der Pubertät 45 %; im Alter von 20-39 Jahren, dem Höhepunkt des Kinderkriegens, nur 32 %, im Alter von 40-59 Jahren, dem Übergang zur Menopause, nur 11 %, und im Alter von ≥ 60 Jahren, wenn die Symptome einer Herz-Kreislauf-Erkrankung auftreten, erreichen nur 4 % dieses Ziel (107). Die Vorteile des Strebens nach einer idealen Herz-Kreislauf-Gesundheit sind hinlänglich bekannt. Neben der deutlichen Senkung des Risikos von Herz-Kreislauf-Ereignissen und der Sterblichkeit ist auch eine Verringerung des Risikos von Krebs, Demenz, Nierenerkrankungen im Endstadium und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen belegt. Man könnte mit einer besseren kognitiven Funktion und Lebensqualität, einer längeren Lebensdauer und geringeren Gesundheitskosten rechnen (107).

Aus globaler Sicht bleibt es eine große Herausforderung, die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen für alle zu erreichen. Psychologische, rassische, ethnische, sozioökonomische, geografische und Umweltbedingungen, die zu Ungleichheiten beim Zugang zu medizinischer Versorgung, gesundheitsfördernden Ressourcen und kardiovaskulärem Wohlbefinden führen, müssen angegangen werden (3). Die Lancet-Kommission hat einen Überblick über spezifische Bedingungen gegeben, die in ausgewählten globalen geografischen Gebieten bei der Identifizierung und Umsetzung von Präventionsstrategien zu berücksichtigen sind (3). Das Bewusstsein der Kliniker für rassische und ethnische Unterschiede bei kardiovaskulären Risikofaktoren und präventiven Therapien in ihrem Heimatland ist ein wesentlicher Schritt für eine wirksame Versorgung (108).

Die abschließenden Empfehlungen der Lancet-Kommission lauten unter anderem:

- (1) Schließen Sie die Wissenslücke mit angemessenen klinischen Studien und Gesundheitsüberwachungssystemen;
- (2) Stärkung des Bewusstseins für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen durch Aufklärung;
- (3) durch Screening, Erkennung und frühzeitige Intervention auf gut etablierte, geschlechtsspezifische und zu wenig beachtete Risikofaktoren abzielen; und
- (4) Stärkung der Gesundheitssysteme und Einbeziehung der Angehörigen der Gesundheitsberufe.

SCHLÜSSELPUNKTE

- Eine wachsende Zahl von reproduktiven Meilensteinen wird mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen in Verbindung gebracht.
- Die Entwicklung einer Checkliste mit reproduktiven Meilensteinen, die mit einem erhöhten CVD-Risiko verbunden sind, würde den Ärzten dabei helfen, ihre Patientinnen nach einer entsprechenden Anamnese zu fragen, die Überwachung auf traditionelle CVD-Risiken zu verstärken und geeignete Präventionsmaßnahmen zu empfehlen.
- Die Aufnahme geschlechtsspezifischer Meilensteine als CVD-Risiken in formale Risikokalkulatoren würde das allgemeine Bewusstsein für diese Risiken schärfen und ihre Bedeutung untermauern.
- Die frühzeitige Einleitung von Präventivmaßnahmen bei der ersten Identifizierung des reproduktiven Meilensteins würde die CVD-Resultate voraussichtlich verbessern.
- Die Verstärkung von Präventionsmaßnahmen bei jedem klinischen Besuch wird das Bewusstsein für CVD bei Frauen erhöhen und Präventionsbemühungen fördern.

Mögliche Interessenkonflikte Der Autor berichtet, dass er im Auftrag von Mithra Pharmaceuticals im Data and Safety Monitoring Board für ICON Clinical Research tätig ist.

Der Autor ist allein für den Inhalt und das Verfassen des Artikels verantwortlich.

Literatur

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.

5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.
10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.

15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2023 Aug 23; ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation.* 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3963.
23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.

25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.
30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc*. 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke*. 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion](#). Last Reviewed: March 27, 2023. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal. Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. <https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health->

- [concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/search/risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
 37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
 38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
 39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
 40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
 41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
 42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
 43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
 44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral

- Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med*. 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
 46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
 47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
 48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 14.
 49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
 50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018

- Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9): e543.
51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
 52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
 53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
 54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.07.008.
 55. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
 56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
 57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
 58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.

59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.
62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.
68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.

69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol.* 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.
72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med.* 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol.* 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.

80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine*. 2021;18(8): e1003731.
82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause — Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at www.nice.org.uk/guidance/ng23.
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.
88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.

92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.
93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.
100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod*. 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One*. 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.

104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.
105. Cho L, Davis M, Elgandy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol.* 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.

Dieses Whitepaper wurde von Prof. Ludwig Kiesel von der Deutsche Menopause Gesellschaft.

Table 1. Reproductive factors contributing to cardiovascular disease risk in women.

Menstrual cycle

- Menstrual cyclicality/irregularity
- Early menarche
- Polycystic ovarian syndrome
- Functional hypothalamic amenorrhea
- Hormone-based contraception

Infertility/fertility treatment

Adverse pregnancy outcomes

- Preeclampsia
- Gestational hypertension
- Gestational diabetes

Miscarriage

- Stillbirth
- Placental abruption
- Preterm birth
- Low birth weight
- Small for gestational age
- Final parity (< 1 or ≥ 5)

Breast cancer

- Chemotherapy
- Radiation therapy
- Endocrine therapy

Menopause

- Metabolic syndrome
- Vasomotor symptoms
- Shortened reproductive lifespan
- Early menopause and premature ovarian insufficiency
- Menopausal hormone therapy

Table 2. Reproductive milestones and cardiovascular disease risk in women.

| Risk increase | Composite cardiovascular outcome | Ischemic heart disease | Stroke | Heart failure |
|----------------------|--|---|---|------------------------|
| 3-fold | – | – | – | Recurrent preeclampsia |
| 2-fold | Preeclampsia, still birth, preterm birth | Preeclampsia, recurrent preeclampsia, preterm birth, gestational diabetes | COCs, preeclampsia, recurrent preeclampsia | |
| 1.5–1.9-fold | Gestational hypertension, placental abruption, POI, gestational diabetes | COCs, early menopause POI, recurrent miscarriage | COCs, recurrent preeclampsia, preterm birth, gestational diabetes | |
| < 1.5-fold | Early menarche, PCOS, early menopause | Miscarriage, PCOS, preterm birth, menopausal symptoms | PCOS | |
| Reduced | Longer breast feeding | | | |

COCs, combined oral contraceptives; POI, premature ovarian insufficiency; PCOS, polycystic ovarian syndrome

Data taken from Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Table 1, Summary Findings and text²²