

Universitätsklinikum Ulm  
Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Vinzenz Hombach

Die Wirkung eines Lipidsenkers bzw. eines Lipidsenkers in Kombination mit  
einem Hormonpräparat auf den Fettstoffwechsel und auf die Gefäße bei  
Behandlungen von Frauen in der Postmenopause

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Susanne Elisabeth Müller, geboren in Göppingen / Fils

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hartmut Hanke

2. Berichterstatter: Prof. Dr., Dipl.Chem. Dr.rer.nat. Alfred O. Mück

Tag der Promotion: 17.01.2008

# Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung	7
3	Material und Methoden	11
	3.1 Patienten	11
	3.2 Methodik	15
	3.3 Material	21
	3.4 Statistische Auswertung	23
4	Ergebnisse	24
	4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	24
	4.2 Gynäkologische Datenerhebung	27
	4.3 Reaktive Ischämie	32
	4.4 Laborparameter	34
5	Diskussion	52
	5.1 Einführende Diskussion	52
	5.2 Bewertung der eigenen Ergebnisse	62
6	Zusammenfassung	71
7	Literaturverzeichnis	73
8	Anhang	82
9	Danksagung	137
10	Lebenslauf	138

## **1. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
AE	Nebenwirkung/unerwünschte Arzneimittelwirkung
AHT	Arterielle Hypertonie
bds.	beidseits
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
Ca.	Carcinom
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
Crea	Kreatinin
CRP	C-reaktives Protein
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
E2	Estradiol
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EIA	Enzym-Immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
et al.	und andere
famil.	Familiäre
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Gruppe 1	Gruppe Local
Gruppe 2	Gruppe Local und Merigest
HDL-Cholesterin	High-density lipoprotein-Cholesterin
HERS	The Heart and Estrogen/Progesteron Replacement Study
HLP	Hyperlipoproteinämie/Hypercholesterinämie
ICAM	Intercellular adhesion molecule
KHK	Koronare Herzerkrankung
l	Liter
LDL-Cholesterin	Low-density lipoprotein-Cholesterin
Max.	Maximum

MCP	Monocyte chemoattractant protein
Min.	Minimum
mg	Milligramm
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mU	MilliUnits
MW	Mittelwert
μmol	Mikromol
n	Anzahl der Teilnehmerinnen
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
NO	Stickstoffmonooxid
OP	Operation
P1	Signifikanzunterschied zwischen der Local plus Merigestgruppe und der Localgruppe für die ersten 6 Wochen der Studienmedikation hinsichtlich der ermittelten logarithmisierten relativen Veränderungen
P2	Signifikanzunterschied zwischen der Local/Merigestgruppe und der Localgruppe für die komplette Dauer der Studienmedikation hinsichtlich der ermittelten logarithmisierten relativen Veränderungen
PEPI	The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial
pg	Picogramm
Phase O	Zeitraum zwischen Visite I und Visite II
Phase I	Zeitraum der ersten 6 Wochen unter Studienmedikation (Visite II-III)
Phase II	Zeitraum der letzten 6 Wochen unter Studienmedikation (Visite III-IV)
RCA	Ramus circumventrikularis anterior
RIA	Radio-Immunoassay
SAE	schwere Nebenwirkung/schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung
SD	Standardabweichung

Tab.	Tabelle
t-PA-Defekte	Tissue-Plasminogen-Aktivator-Defekte
usw.	und so weiter
U/min	Umdrehungen/Minute
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
WHI	The Women's Health Initiative
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## **2. Einleitung**

Die koronare Herzerkrankung stellt in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache dar. Die Inzidenz der KHK liegt bei Frauen unterhalb der gleichaltriger Männer, wobei jedoch beim weiblichen Geschlecht ein deutlicher Anstieg der Inzidenz nach Eintritt der Menopause auffällig ist [5]. Einer Statistik aus dem Jahr 1996 des US National Centers for Health Statistics zufolge, stirbt in den Vereinigten Staaten jede dritte Frau nach dem 40. Lebensjahr an den Folgen der koronaren Herzerkrankung, die mit akutem Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen und Pumpversagen des Herzens einhergeht.

Ursächlich für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung sind atherosklerotische Läsionen der Koronargefäße. Eine systematische Suche bezüglich Risikofaktoren, welche die Atherosklerose begünstigen, begann in der Mitte des 20. Jahrhunderts. In der prospektiven Framingham Studie manifestierten sich klare Hinweise für eine Vergesellschaftung von Hypercholesterinämie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [51]. Weitere Risikofaktoren erster Ordnung stellen starker Nikotinkonsum, die Erkrankung an Diabetes Mellitus, an Arterieller Hypertonie sowie an einem Metabolischen Syndrom dar. Den Risikofaktoren zweiter Ordnung werden eine Erhöhung von Lipoprotein (a), die Hyperfibrinogenämie ( $>300$  mg/dl), Hyperhomocysteinämie ( $>12$   $\mu\text{mol/l}$ ), das Antiphospholipid-Antikörpersyndrom, genetisch bedingte t-Pa-Defekte, Bewegungsmangel sowie psychosoziale Risikofaktoren wie negativer Stress und niedriger sozialer Status zugeordnet. Ferner konnten unbeeinflussbare Risikofaktoren bestimmt werden, zu denen die familiäre Disposition, das Lebensalter sowie das männliche Geschlecht gezählt werden [27, 92].

Die Hypercholesterinämie, welche sich mit anormalen Plasmalipoproteinen und Störungen im Lipidmetabolismus manifestiert, gehört zu den bislang am besten verstandenen Risikofaktoren für die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen [54]. In der Behandlung dieser Dyslipidämien wird die Substanzklasse der Statine als „first line“ Therapie erachtet. Statine senken das Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin sowie die Triglyzeride und erhöhen den HDL-Cholesterinspiegel. Gleichzeitig führen sie zu einer Stabilisierung bereits vorhandener atherosklerotischer Plaques [8]. Mehrere klinische Studien konnten mittlerweile die Wirksamkeit von Statinen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen [26].

Wie zahlreiche Untersuchungen belegen [5], weisen Männer im Vergleich zu Frauen vor der Menopause eine erhöhte Inzidenz der KHK auf. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied des koronaren Risikos erklärt sich zum Teil über relativ höhere HDL-Cholesterinkonzentrationen und dem damit verbundenem Atheroskleroseschutz prämenopausaler Frauen [48, 87]. Nach der Menopause steigt jedoch - bei gleichzeitig sinkenden Östrogenspiegeln - auch für Frauen das koronare Risiko an [6, 48]. Das einfachste Erklärungsmodell hierfür ist in der kardioprotektiven Wirkung der Östrogene zu sehen, die unter anderem mittels obig beschriebener HDL-Cholesterinerhöhung bei gleichzeitiger LDL- sowie Lipoprotein (a)-senkung eine Verbesserung des Lipidprofils verursachen [9, 15, 68, 93].

Anderen Erklärungsansätzen zufolge üben Östrogene eine antiproliferative Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen, denen ein Schlüsselprozess bei der Atherogenese zukommt, aus, wie sowohl in In-vitro- als auch in In-vivo-Untersuchungen nachgewiesen werden konnte [24, 25, 71, 86, 88].

Auch die Hypothese eines durch Östradiol verursachten direkten vasodilatatorischen Effektes bestätigte sich in mehreren Studien [57-59]. Dieser wird durch die Beeinflussung vasoaktiver Systeme wie Prostacyclin und Thromboxan oder durch die Freisetzung von NO bzw. cGMP in menschlichen Endothelzellen erzielt.

Gemäß diesen Beobachtungen und Hypothesen müsste eine Hormonersatztherapie, bestehend aus einem Östrogen- sowie einem Gestagenpräparat, letzteres zur Vermeidung östrogeninduzierter maligner Neoplasien in Endometrium und Mamma [94], das koronare Risiko postmenopausaler Frauen deutlich reduzieren. Trotz des bekannten antagonistischen Effektes der Gestagenkomponente auf die lipidsenkende Wirkung der Östrogene [1, 38, 96] sollte in der Zusammenschau aller Erklärungsmodelle die Inzidenz der KHK bei postmenopausalen Frauen deutlich sinken.

Mehrere Studien, darunter die groß angelegte Nurses' Health Study [4, 35, 64, 78, 81], unterstützen diese Hypothese, indem sie eine signifikante Senkung der KHK bei Frauen zeigten, die eine Hormonsubstitution erhielten. Die HERS-Studie [47] wie auch die Ergebnisse der Womens' Health Initiative [95] zeigen zur allgemeinen Überraschung der wissenschaftlichen Welt jedoch keine überzeugende Reduktion kardialer Ereignisse, sondern weisen im Gegenteil eine Zunahme des koronaren Risikos auf. Einzige Gemeinsamkeit der bereits erwähnten Studien ist somit der Nachweis der positiven Wirkung der Hormonsubstitution auf das Lipidprofil und auf stark ausgeprägte



menopausale Symptome wie psycho-vegetative und urogenitale Störungen. Ferner wurden in allen Arbeiten günstige Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel bzw. auf osteoporotische Erscheinungen erzielt [84].

Einer kombinierten kontinuierlichen Therapie aus Statin und Östrogen plus Gestagen könnte eine wichtige präventive Rolle für kardiovaskuläre Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen mit Wechseljahresbeschwerden und Dyslipidämien zukommen. Einige wenige randomisierte Studien haben diesbezüglich die Wirkung einer Statin/Östrogen-Kombination auf den Lipidstoffwechsel untersucht und konnten die zu erwartenden Ergebnisse zum Teil bestätigen, d.h. Senkung von Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Lipoprotein (a) sowie Erhöhung von HDL-Cholesterin. Die erzielten Effekte waren teilweise stärker als bei der Therapie mit den Monosubstanzen [17, 18, 42].

In der Vergangenheit wurden in den großen Anwendungsstudien fast ausschließlich konjugierte equine Östrogene verwendet. Es gibt derzeit kaum Daten bezüglich der Wirkung einer Kombination aus Statin und kontinuierlicher Gabe nicht equiner Östrogene mit Gestagenen hinsichtlich des Lipidprofils postmenopausaler Frauen mit bekannter KHK. Daher sollte in der vorliegenden Studie letzterer Therapieansatz mittels dem Fluvastatin enthaltenden Medikament Locol® sowie dem Hormonpräparat Merigest® untersucht werden. Merigest® entspricht einer kombinierten Östradiol/Norethisteron Medikation.

Weil Kombinationen von Statinen und Hormonen bislang zumeist nur hinsichtlich der Auswirkungen auf das Lipidprofil erforscht wurden, erfolgte des Weiteren eine Analyse der kombinierten Medikation auch hinsichtlich ihres Effektes auf die renale Ausscheidung verschiedener vasoaktiver Marker. Von diesen Markern ist bereits nachgewiesen, dass ihre Ausscheidung durch Östradiol positiv beeinflusst werden kann [62]. Ferner wurde zur Überprüfung des direkten vasodilatativen Effektes auch die nichtinvasive Messung des Blutflusses durchgeführt, ausgehend von der Hypothese, dass beide Substanzklassen – Hormone und Statine – eine Vasodilatation verursachen. Untersucht werden sollte dabei, ob additive oder synergistische Effekte möglich sind.

Die erzielten Effekte bezüglich der unterschiedlichen Untersuchungsparameter wurden mit den Veränderungen einer Statin-Monotherapie, bestehend aus dem Präparat Locol®, verglichen.

Das Studienziel beinhaltet somit 3 Fragestellungen:

1. Ist die kombinierte Statin/Hormon-Therapie der Statin-Monotherapie hinsichtlich der bereits bekannten Wirkung der Monosubstanzen auf den Lipidstoffwechsel überlegen?
2. Verändert sich bei diesen Therapien die Gefäßfunktion, insbesondere die Endothelfunktion, gemessen durch Bestimmung vasoaktiver Substanzen in Blut und Urin, und sind solche Effekte stärker unter der kombinierten Statin/Hormon-Therapie?
3. Verändern sich unter diesen Therapien der Blutfluss (Blood Flow), und sind unter der kombinierten Statin/Hormon-Therapie im Vergleich zur Statin-Monotherapie stärkere Effekte zu beobachten?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

Insgesamt wurden 294 Frauen gescreent. 88 Patientinnen, welche die unten aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten, lehnten eine Teilnahme ab. 20 Patientinnen im Alter von 51 bis 72 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren konnten eingeschlossen werden. Aufgrund einer in Phase 0 (zwischen Visite I und II) festgestellten Verletzung der Einschlusskriterien wurde die Patientin 2 in Gruppe I (Gruppe Local) vor Beginn der Studienmedikation ausgeschlossen, so dass, ausgehend vom "Intention to treat" Ansatz, nur 19 Patientinnen im Alter von 51 bis 72 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren untersucht wurden.

Die "Per Protocol" Population, d.h. alle Patientinnen, die mindestens die Visite III absolvierten, umfasst 17 Patientinnen im Alter von 51 bis 72 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 63,3 Jahren (Gruppe 1 =Localgruppe: 9 Patientinnen, Durchschnittsalter: 62,3 Jahre; Gruppe 2= Local und Merigestgruppe: 8 Patientinnen, Durchschnittsalter: 64,3 Jahre). In Phase I (zwischen Visite II und III) schied eine Patientin (Nr.8 aus Gruppe 2) aufgrund mangelnder gastrointestinaler Verträglichkeit aus der Studie aus. Darüber hinaus erfolgte sowohl in Phase I als auch in Phase II (zwischen Visite III und IV) der Ausschluss jeweils einer Patientin der Local und Merigestgruppe aufgrund mangelnder Compliance (Nr.3 und Nr.9).

##### **3.1.1. Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien galten:

1. Ausschließlich Patientinnen, die sich nachweislich seit 2 Jahren in der natürlichen oder chirurgischen Postmenopause befanden (Klinisch 24 Monate keine Blutungen oder bilaterale Ovariectomie und/oder Hormonprofil  $E_2 < 30 \text{ pg/ml}$ ,  $FSH > 40 \text{ mU/ml}$ )

Wenn der Zeitpunkt der letzten Blutung nicht bekannt oder nicht eindeutig festlegbar war (z.B. aufgrund von Hysterektomie und/oder vorausgegangener Hormonbehandlung), wurden nur Frauen im Alter von mindestens 55 Jahren eingeschlossen.

2. Patientinnen mit Hypercholesterinämie mit einem LDL- Cholesterin > 130 mg/dl (> 3,4 mmol/dl)

**und**

bekannter koronarer Herzkrankheit

(bei Zustand nach Myokardinfarkt mindestens ein Jahr nach Infarkt)

3. Patientinnen nicht älter als 75 Jahre
4. Patientinnen mit oder ohne Begleitmedikation, für die jedoch während der Studie keine Veränderung geplant war.
5. Patientinnen mit oder ohne Vorbehandlung mit Hormonen. Bei Vorbehandlung mit Hormonen erfolgte der Studienbeginn erst unter Einhaltung folgender Auswaschphasen:

Östradiol transdermal oder oral	1 Woche
Konjugierte equine Östrogene oral	4 Wochen
Östradiol intramuskulär	4 Wochen
Alle Gestagene	1 Woche

6. Patientinnen mit oder ohne Vorbehandlung mit einem Statin. Im Falle einer Vorbehandlung mit einem anderen Statin, erfolgte eine Auswaschphase von mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn.  
Bei Vorbehandlung mit einem anderen Lipidsenker wurde zu Beginn der Studie die entsprechende pharmakologische Auswaschphase eingehalten..
7. Psychisch stabile Patientinnen
8. Patientinnen, die als compliant und kooperativ galten

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien galten:

1. Prä- und perimenopausale Patientinnen
2. Patientinnen mit einer Hypercholesterinämie  $< 130 \text{ mg/dl}$  ( $< 3,4 \text{ mmol/dl}$ )
3. Patientinnen ohne gesicherte KHK
4. Patientinnen mit einem Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres
5. Patientinnen älter als 75 Jahre
6. Patientinnen mit folgenden Kontraindikationen für Hormone:
  - akute Thrombosen/Embolien
  - akute Lebererkrankungen
  - akute Nierenerkrankungen
  - hormonabhängige Tumore, alle Formen von Mamma- und Endometriumkarzinomen, auch in der Anamnese
  - Endometriumhyperplasie (auch nur der Verdacht)
  - Unklare Blutungen in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studie ohne Abklärung mittels Kürettage

oder/und mit nachfolgenden Kontraindikationen für Statine, insbesondere:

- akute Lebererkrankungen, besonders Cholestasen
  - bestehende Myopathien
7. Patientinnen mit hormoneller Vorbehandlung ohne Beachtung der Auswaschphasen
  8. Patientinnen mit Vorbehandlung mit einem Lipidsenker ohne Beachtung der Auswaschphasen

9. Patientinnen mit Östrogen-Monotherapie in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn ohne bioptischen oder vaginalsonographischen Ausschluss einer Endometriumhyperplasie
10. Patientinnen mit bekannter Unverträglichkeit gegenüber oralem Östradiol kombiniert mit Norethisteron bzw. gegenüber der Substanzklasse der Statine
11. Patientinnen mit größeren operativen Eingriffen in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn
12. Patientinnen, die bekanntermaßen oder erwartungsgemäß unzuverlässig sind
13. Patientinnen, die innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Studie ein Forschungsmedikament einnahmen
14. Patientinnen mit aktuellen malignen Grunderkrankungen

Alle Patientinnen wurden über die Abteilung II der Medizinischen Klinik der Universität Ulm in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte nach stationären Aufenthalten der Patientinnen in der Medizinischen Klinik sowie bei Vorstellungen in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik.

Alle Studienteilnehmerinnen wurden über die Studie aufgeklärt und mussten eine Einwilligungserklärung unterzeichnen, welche neben der Dokumentation der freiwilligen Teilnahme auch die verschlüsselte Weitergabe der Daten beinhaltete.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Universität Ulm unter dem Vorsitz von Herrn Prof. Dr. U.B. Brückner zur Begutachtung vorgelegt und mit einem positiven Votum mit Bescheid vom 18.06.2001 abgeschlossen.

## **3.2. Methodik**

### **3.2.1 Studienaufbau**

Dem Studiendesign liegt eine vergleichende klinische Anwendungsstudie mit randomisiertem cross-over-design (Statin versus Statin gemeinsam mit Östrogen-Gestagen) zugrunde.

Prüfzentrum war die Abteilung Innere Medizin II der Universität Ulm.

Durch Vergabe einer Patientennummer wurde die randomisierte Zuordnung zur Gruppe 1 (nur Statin) oder 2 (Statin und Östrogen/Gestagen) festgelegt.

### **3.2.2 Studienablauf**

Die ausgewählten Patientinnen wurden zu 4 bis 5 Terminen in die Klinik einbestellt.

Vorphase:

Die erste fakultative Einbestellung erfolgte vor Studienbeginn. Hierbei wurden die Patientinnen genau über die Studie und deren Ablauf informiert und aufgeklärt.

Patientinnen ohne Hysterektomie wurden mit einem Begleitschreiben an ihren behandelnden Frauenarzt oder an die Frauenklinik der Universität Ulm überwiesen, um vor Studienbeginn den Gebärmutteraufbau, insbesondere das Endometrium mittels Vaginalsonographie beurteilen zu lassen (Siehe Abbildung 21 im Anhang).

Nach Überprüfung und Dokumentation der aktuellen Medikation der Patientinnen erfolgte eine ausführliche Aufklärung bezüglich der Studiendurchführung und dem Einhalten möglicher Auswaschphasen.

Patientinnen, die diesen Termin nicht wahrnehmen konnten, wurden in Visite I über die Studie und deren Ablauf aufgeklärt.

Visite I: Diese erfolgte in einem Zeitraum von 14 Tagen vor Visite II:

Nach entsprechender Aufklärung der Patientinnen erfolgte eine Erhebung der allgemeinen klinischen Anamnese sowie der kardialen Vorgeschichte mit Einbeziehung der medikamentösen Vorbehandlung. Weiter wurde eine gynäkologische Anamnese mit

Sicherung des gynäkologischen Status erhoben. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Verifizierung einer eventuell durchgeführten hormonalen Vorbehandlung sowie der gynäkologischen Beurteilung des Endometriums (Patientinnen, deren gynäkologisches Konsil noch ausstand, wurden aufgefordert, dieses nachzureichen, so dass vor dem II. Termin jede Patientin ohne Hysterektomie entweder dem entsprechenden Gynäkologen ihres Vertrauens oder aber den Kollegen der Universitätsfrauenklinik zur Abklärung vorgestellt worden war).

Anschließend wurden Begleiterkrankungen sowie deren medikamentöse Therapie überprüft und den Vorgaben gemäß im Protokoll festgehalten. Oben genannte Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei jeder Patientin kontrolliert, die Einhaltung entsprechender Auswaschphasen beachtet. Wesentlicher Bestandteil der ersten Visite war zudem die ausführliche körperliche Untersuchung, sowie die Erhebung des aktuellen Körpergewichtes und des Blutdruckes.

Die erste Visite endete mit der Ausgabe des Sammelbehälters für den ersten Morgenurin (Mittelstrahl, nüchtern), der am Tage der II. Visite zu asservieren war.

Visite II: (Woche 0, Studienbeginn)

Visite II beinhaltete die Rücknahme des ersten Sammelbehälters für Morgenurin sowie die Abnahme einer nüchtern Blutprobe (zwei Serummonovetten, eine EDTA-Monovette und eine Lithiumheparinmonovette mit jeweils mindestens 6 ml Blut).

Bei Patientinnen mit Hypercholesterinämie und einer lipidsenkenden Vormedikation wurde eine weitere Serummonovette zur Bestimmung des aktuellen LDL-Cholesterinwertes nach Einhaltung der Auswaschphasen abgenommen.

Anschließend wurde eine Blutfluß-Messung an den Unterarmen der Patientinnen durchgeführt. Hierbei wurde zunächst der arterielle Einstrom bestimmt. Dabei wurde eine Staumanschette entsprechend einer Blutdruckmessung um beide Oberarme angelegt. Anschließend wurde ein Druck zwischen dem Venendruck und dem diastolischen Blutdruck aufgebracht. Bei ungehindertem arteriellem Einstrom wurde somit gleichzeitig der venöse Abstrom unterbrochen. Durch den Stop nahm das Volumen distal der Staustelle zu. Mittels Dehnungsmessstreifenfühlern am Unterarm konnte nun diese Zunahme gemessen werden. Im angeschlossenen Plethysmographen wurden daraus die Durchblutungswerte für den arteriellen Einstrom berechnet, als Kurve aufgezeichnet, in



Ziffern angezeigt und ausgedruckt. Die Kurve besitzt jeweils drei Abschnitte: der Anstieg entspricht dem arteriellen Einstrom, die Sättigungshöhe der venösen Kapazität und der Kurvenabfall dem venösen Ausstrom.

In einminütigem Abstand wurde auf diese Weise dreimal für jeweils 6 Sekunden auf 60 mm Hg gestaut. Anschließend wurde der Mittelwert des arteriellen Einstroms über 4 Sekunden gemessen, so dass die Einflüsse der Pulsation weitestgehend ausgeschaltet werden konnten. Für die weitere Diagnostik hatte die Ruhedurchblutungsmessung außer zur Überprüfung der korrekten Anlage der Messapparatur keinen großen Aussagewert. Jedoch verloren die Teilnehmerinnen angesichts dieser harmlosen Messmethode die Angst und entspannten sich dadurch zunehmend. Dies war Voraussetzung für die nachfolgende Messung der arteriellen Reserve, die ebenfalls an den Unterarmen durchgeführt wurde.

Die arterielle Reserve wurde als reaktive Ischämie nach 3 Minuten Ischämie gemessen. Bei Normotonikerinnen wurde hierbei ein Staudruck von 180 mm Hg während der 3 Minuten angelegt. Bei Hypertonikerinnen wurde der Druck entsprechend der Vorgaben des Gerätes erhöht. Nach 3 Minuten Ischämie wurde der Druck schnell auf Null abgelassen. Es folgten fünf Messungen der reaktiven Hyperämie im Abstand von 10 Sekunden. Die aufgezeichneten Kurven ergaben dann folgenden Verlauf: schnelles Abklingen bei Gesunden, Ansteigen oder nicht Ansteigen beim Patientinnen mit Durchblutungsstörungen. Es wurde anschließend der first-flow und der peak-flow der arteriellen Reserve bestimmt.

Wichtig für beide Messungen war neben eines ruhigen Verhaltens der Patientinnen die sachgemäße Lagerung derselbigen. Hierbei wurde eine flache Lagerung auf einer Untersuchungsliege vorgenommen als Voraussetzung für gute Messergebnisse. Die Unterarme wurden auf Lagerungsschalen so aufgelegt, dass kein Gefäß von außen komprimiert werden konnte und der Messfühler keinesfalls auflag. Der Unterarm lag einige Zentimeter über Herzhöhe, so dass ein optimales Entleeren der Venen gewährleistet war. Die Messfühler wurden entsprechend des jeweiligen Unterarmumfangs ausgewählt und leicht verschiebbar angebracht.

Nach Abschluss der Messungen erfolgte die Medikamentenausgabe, sowie die Ausgabe des zweiten Sammelbehälters für den Morgenurin der Visite III. Nach Terminierung dieser III. Visite wurden die Patientinnen entlassen.

Die gewonnenen Proben wurden anschließend aufgearbeitet. Dabei wurde eine Lithium-heparinmonovette zur Bestimmung des Routinelabors (Leberfunktionswerte, Kreatinpyru-

vatkinase, Kreatinin, Glucose, CRP) sowie eine Serummonovette zur Bestimmung des Östrogen- und FSH-Spiegels an das Institut für klinische Chemie der Universität Ulm weitergeführt.

10 ml des Urins wurden mit 3ml einer 1 molaren Salzsäure angesäuert. Nachfolgend wurde das Aliquot in ein Plastikröhrchen transferiert und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

Die EDTA-Blutprobe sowie die zweite Serumblutprobe wurden 10 Minuten bei 4000 U/min und  $23^{\circ}\text{C}$  zentrifugiert. Dann wurden sowohl 4 ml Serum, als auch 4 ml Plasmaüberstand abpipettiert und jeweils in 2 Plastikröhrchen zu je 2 ml transferiert. Serum und Plasmaproben wurden ebenfalls bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

Visite III: (6 Wochen +/- 1 Woche nach Visite II)

Zu Beginn der III. Visite erfolgte die Rücknahme des 2. Sammelbehälters für Morgenurin. Anschließend wurde wieder eine Nüchternblutprobe der Patientin abgenommen (eine EDTA-Plasmamonovette, zwei Serummonovetten und eine Lithium-Heparinmonovette).

Anschließend wurde eine Befragung bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse durchgeführt, welche einen Abbruch der Studie zur Folge gehabt hätten. Die Studienmedikation wurde dabei vor allem auf ihre Verträglichkeit im Hinblick auf neu aufgetretene Brustspannen/Brustschmerzen, Wadenschmerzen, Ödeme, gastrointestinale Beschwerden und allergische Reaktionen geprüft. Besonders eingegangen wurde hierbei auch auf eventuelle Anzeichen einer Myopathie wie Muskelschmerzen und Muskelschwäche. Im Falle derartiger Nebenwirkungen erfolgte im Protokoll ein Vermerk der beschriebenen Symptome als AE. Anzeichen einer Myopathie wurden als SAE dokumentiert. Veränderungen der Begleitmedikation sowie neu aufgetretene Begleiterkrankungen wurden ebenfalls im Protokoll festgehalten.

Ferner erfolgte die erneute Erhebung der gynäkologischen Anamnese. Der Schwerpunkt lag jetzt vor allem auf Veränderungen der postmenopausalen Beschwerden im Vergleich zu Visite I (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, nervöse Reizbarkeit, depressive Verstimmungen). Veränderungen der vaginalen und urologischen Beschwerden (Ausfluss, Brennen, Trockenheit, Harninkontinenz) wurden ebenfalls entsprechend codiert und protokolliert.

Nach Erfragung des aktuellen Gewichtes erfolgte abermals eine ausführliche körperliche Untersuchung. Danach wurde die Blutfluß-Messung wie in Visite II durchgeführt. Mit der

Ausgabe des 3. Sammelbehälters für Morgenurin und der Terminierung für die Visite IV endete die III. Visite für die Patientin.

Entsprechend Visite II wurden anschließend die Blutproben aufgearbeitet.

Visite IV: (12 Wochen +/- 1 Woche nach Visite II)

Der Ablauf der IV Visite entsprach dem Ablauf der III. Visite. Abschließend wurde ein Bericht über eventuell aufgetretene uterine Blutungen erstellt. Der Abschlußbericht enthält ferner auch das Patientenurteil über die Studienmedikation.

Mit Studienbeginn einer Patientin erfolgte eine schriftliche Informierung des Hausarztes, der auch im Verlauf der weiteren Visiten stets eine Kopie des Routinelabors erhielt. Im Falle des Auftretens unerwünschter Ereignisse oder aber des vorzeitigen Ausscheidens einer Patientin wurde der betreffende Hausarzt ebenfalls informiert.

Die eingefrorenen Blutproben wurden nach Studienabschluss gesammelt der Sektion klinische Pharmakologie der Universität Tübingen zur weiteren Bearbeitung übergeben.

*Tabelle 1: Studienablauf*

**STUDIENABLAUF - ÜBERSICHT**

\*) Für den Fall, dass eine vorausgegangene Medikation für die Studie abgesetzt werden musste, war eine den Halbwertszeiten entsprechende Auswaschphase einzuhalten.

**Für den Fall, dass mit Hormonen vorbehandelt wurde, mussten bestimmte Auswaschphasen eingehalten werden:**

Östradiol (transdermal/oral)	1 Woche
konjugierte equine Östrogene oral	4 Wochen
Östradiol intramuskulär	4 Wochen
alle Gestagene	1Woche

**Für den Fall, dass mit einem Statin vorbehandelt wurde, wurde eine Auswaschphase von 2 Wochen eingehalten**

	<b>Visite I</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
Zeitpunkt	innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn	Woche 0	Woche 6 (+/- 1 Woche)	Woche 12 (+/- 1 Woche)
Studienmedikation *)		Gruppe 1: Local Gruppe 2: Local und Merigest	Gruppe 1: Local Gruppe 2: Local und Merigest	Gruppe 1: Local Gruppe 2: Local und Merigest
Visiteninhalte	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Patientenaufklärung</li> <li>•Patienteneinverständnis</li> <li>•Aufnahmeuntersuchung</li> <li>•Begleiterkrankungen</li> <li>•Begleitmedikation</li> <li>•Einschluß-/Ausschlußkriterien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nüchtern-Blutprobe</li> <li>•Morgenurin (Mittelstrahl, nüchtern)</li> <li>•Blutfluß-Messung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Unerwünschte Ereignisse seit letzter Visite</li> <li>•Verlaufsuntersuchung</li> <li>•Nüchtern-Blutprobe</li> <li>•Morgenurin (Mittelstrahl, nüchtern)</li> <li>•Blutfluß-Messung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Unerwünschte Ereignisse seit letzter Visite</li> <li>•Verlaufsuntersuchung</li> <li>•Nüchtern-Blutprobe</li> <li>•Morgenurin (Mittelstrahl, nüchtern)</li> <li>•Blutfluß-Messung</li> </ul>

### **3.3. Material**

Medikation: Die in der vorliegenden Studie ausgewählten Dosen entsprachen den in der Routine verwendeten Dosen.

Locol ® (Firma Novartis Pharma GmbH): Fluvastatin: 80 mg/Tag oral

Merigest® (Firma Novartis Pharma GmbH): Östradiol/Norethisteron; Dragees :

2 mg Estradiolvalerat

0,7 mg Norethisteron

Gerätschaft: Das für die Studie verwendete Material entsprach den im Klinikalltag verwendeten Produkten:

Blutdruckmanschette und Stethoskop zur manuellen RR-Messung

Serummonovette (10 ml) der Marke Sarstedt®

EDTA-Monovette (7,5ml) der Marke Sarstedt®

Lithium-Heparin-Monovette (7,5ml) der Marke Sarstedt®

Venenverschlussplethysmograph: Periquant 3800 der Firma Gutmann

Megafuge 1,0 R der Marke Heraeus

Probenaufbereitung:

Im Labor der klinischen Chemie der Universität Ulm wurden die Routinelaborparameter wie auch die Östradiol- sowie FSH-Spiegelmessung durchgeführt.

Im Labor der Prüfleitung an der Universität Tübingen unter

Herrn Prof. Dr.med., Dipl.Chem. Dr.rer.nat. Alfred O. Mück

Leitender Direktor

Sektion Klinische Pharmakologie

wurden folgende Konzentrationen bestimmt:

Die Konzentration der im Serum enthaltenen Hauptzielparameter:

Gesamt-Cholesterin	(EIA/Gerät IMX der Firma Abbott)
LDL-Cholesterin	(EIA/Gerät IMX der Firma Abbott)
HDL-Cholesterin	(Kit der Firma Boehringer Mannheim)
Triglyceride	(EIA/Gerät IMX der Firma Abbott)
Lipoprotein (a)	(EIA/Gerät IMX der Firma Abbott)

der im Serum enthaltenen biochemischen Marker:

P-Selektin	(EIA der Firma R&D Diagnostics, USA)
ICAM-1	(EIA der Firma R&D Diagnostics, USA)
MCP-1	(ELISA der Firma R&D Systems)
Homocystein	(EIA der Firma Axis-Shield, Norway)

wie auch die Konzentrationen der vasoaktiven Parameter im Urin:

2,3-dinor-6-keto-Prostaglandin F1 $\alpha$	(EIA nach der Methode von Hiramatsu et al.)
11-dehydro-Thromboxan B2	(EIA der Firma Cayman, USA)
cGMP	(RIA Kit der Firma Amersham, Braunschweig, Germany)
5-Hydroxyindolessigsäure	(EIA der Firma IBL, Hamburg, Germany)
Urodilatin	(RIA der Firma Immundiagnostik, Bensheim, Germany)

### **3.4. Statistische Auswertung**

Die im Rahmen der klinischen Vergleichsstudie erhobenen, auf vorgefertigten Protokollbögen notierten Daten wurden mittels des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel sowie der Statistikprogramme WinStat® und SPSS® unter Windows (Microsoft) ausgewertet.

Sämtliche logarithmisierten relativen Veränderungen der metrisch skalierten Werte wiesen eine Normalverteilung auf. Daher konnte der unverbundene zweiseitige t-Test auf Basis der logarithmisierten relativen Veränderungen mit einem vorgegebenen Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt werden.

Die Hauptzielparameter wurden hierbei entsprechend des “Per Protocoll“ Ansatzes analysiert. Dieser beinhaltete nur Patientinnen, die mindestens die Visite III absolvierten. Die Nebenzielparameter wurden entsprechend des “Intention to treat“ Ansatzes interpretiert, der den Einschluss sämtlicher mit der Studienmedikation behandelter Patientinnen vorsah. Im Falle eines “drop outs“ wurde bei einer Auswertung gemäß des “Intention to treat“ Ansatzes die fehlenden Werte konservativ ersetzt, d.h. fehlende Werte der Phase I wurden durch den Wert der gleichen Patientin vor Medikationsbeginn ersetzt. Fehlende Werte der Phase II wurden durch den Wert der gleichen Patientin bei Visite III ersetzt. Lag dieser nicht vor, so wurden sie durch die Werte der gleichen Patientin vor Medikationsbeginn ersetzt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Allgemeine Anamnese und körperliche Untersuchung

Das untersuchte Patientenkollektiv (n=20) wurde durch Randomisation in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 erhielt den Lipidsenker Local, Gruppe 2 eine Kombination bestehend aus dem Lipidsenker Local und dem Hormonpräparat Merigest. Aufgrund eines vorzeitigen Studienausschlusses durch Verletzung der Einschlusskriterien umfasst die "Intention to treat" Population insgesamt 19 Patientinnen (Gruppe 1: n=9; Gruppe 2: n=10). Die "Per Protocoll" Population (n=17) entspricht in Gruppe 1 der "Intention to treat" Gruppe, während in Gruppe 2 die "Per Protocoll" Population nach Ausschluss dreier Patientinnen aufgrund mangelnder Compliance sowie fehlender Medikationsverträglichkeit von insgesamt 8 Patientinnen bei Visite III und von 7 Patientinnen bei Visite IV gebildet wurde. Die demographischen Daten der Patientinnen bei Studieneinschluss stellen sich wie folgt dar:

*Tabelle 2: Alter der Patientinnen (n=19) je Behandlungsgruppe (Local bzw. Local und Merigest) nach "Intention to treat" Ansatz mit Angabe von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum jeweils in Jahren.*

Behandlungsgruppe	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Local	62,3	63,0	5,7	51	69
Local und Merigest	62,4	61,0	6,6	53	72

Bezüglich der ermittelten Risikofaktoren bei Studienbeginn ergab sich das in Tabelle 3 aufgezeigte Verteilungsmuster:

*Tabelle 3: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) arterielle Hypertonie (AHT), Hypercholesterinämie (HLP), Diabetes mellitus (DM), Adipositas, familiäre Disposition und Nikotinkonsum für die Behandlungsgruppen Local bzw. Local und Merigest in Fallzahlen sowie in Prozent der behandelten Patientinnen, dargestellt nach "Intention to treat" Ansatz.*

Behandlungsgruppe	AHT	HLP	DM	Adipositas BMI>25kg/m <sup>2</sup>	Famil. Disposition	Nikotinkonsum
Local	9 (100%)	9 (100%)	2 (22,2%)	7 (77,7%)	7 (77,7%)	4 (44,4%)
Local und Merigest	10 (100%)	10 (100%)	1 (10%)	9 (90%)	8 (80%)	6 (60%)



Alle Patientinnen wiesen mindestens zwei Risikofaktoren auf, da bei allen Teilnehmerinnen der Studie sowohl eine arterielle Hypertonie wie auch die in den Einschlusskriterien geforderte Hypercholesterinämie vorlag. Drei CVRFs lagen in Gruppe 1 bei zwei Frauen vor, während diese Anzahl in Gruppe 2 bei nur einer Frau nachgewiesen werden konnte. Vier Risikofaktoren hatten jeweils zwei Patientinnen beider Gruppen. Fünf Risikofaktoren manifestierten sich in Gruppe 1 bei zwei Patientinnen, in Gruppe 2 bei fünf Patientinnen. Sechs kardiovaskuläre Risikofaktoren wiesen zwei Teilnehmerinnen der Localgruppe sowie eine Patientin der Local und Merigestgruppe auf.

Beiden Behandlungsgruppen war durch die Randomisation jeweils eine Patientin zugeordnet worden, die präventiv täglich Sport betrieb, sowie jeweils eine Teilnehmerin, die sich nie sportlich betätigte. Die übrigen Patientinnen gaben an, mindestens einmal in der Woche sportlich aktiv zu sein.

Zur Behandlung der Hypercholesterinämie verwendeten nach “Intention to treat“ Ansatz bereits sieben Frauen der Gruppe 1 und neun Patientinnen der Gruppe 2 vor Beginn der Studie ein Statinpräparat.

Sämtliche Patientinnen litten an einer koronarangiographisch nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung (initial mindestens 50% Coronarreduktion). Alle Patientinnen wiesen darüber hinaus mindestens eine weitere Erkrankung auf, die medikamentös therapiert wurde. Eine Übersicht der Begleiterkrankungen sowie der Begleitmedikationen ist im Anhang in Tabelle 24 dargestellt. Eine Umstellung der Begleitmedikation während der Studienphase erfolgte bei insgesamt fünf Frauen.

Im Rahmen der Visiten I, III und IV wurde der Gewichtsverlauf jeder Patientin protokolliert (siehe Tabelle 27). Die Auswertung der Gewichtsverläufe ergab ausgehend von einem mittleren BMI bei Visite I von 30,64 kg/m<sup>2</sup> in Gruppe 1 und 27,97 kg/m<sup>2</sup> in Gruppe 2 das in Tabelle 4 dargestellte Ergebnis:

*Table 4: Gewichtsverlauf der einzelnen Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest in Kilogramm Körpergewicht mit Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum erhoben während der Visiten I, III und IV nach "Intention to treat" Ansatz.*

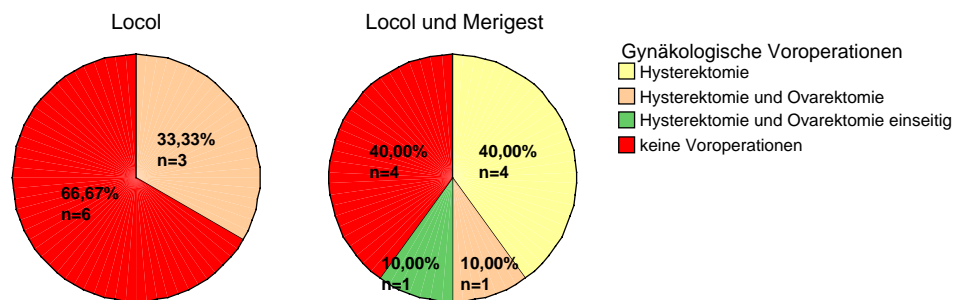
Behandlungsgruppe	Visiten	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Locol	Visite I	77,7	79,0	13,2	58	100
	Visite III	80,1	80,0	16,9	60	117
	Visite IV	80,6	78,0	15,9	61	113
Locol und Merigest	Visite I	75,2	70,0	12,3	62	100
	Visite III	75,4	70,0	12,7	61	101
	Visite IV	74,9	70,0	13,2	59	101

Die gemessenen Blutdruckwerte der Teilnehmerinnen wurden ebenfalls entsprechend des "Intention to treat" Ansatz analysiert. Der mittlere Blutdruck betrug vor Studienbeginn innerhalb der Gruppe Locol 137/88 mm Hg (Median: 140/90mm Hg), innerhalb der Gruppe Locol und Merigest 138/90 mm Hg (Median: 138/90 mm Hg). Zum Zeitpunkt der Visite III, also sechs Wochen nach Beginn der Studienmedikation, ergab sich ein mittlerer Blutdruck von 136/88 mm Hg (Median: 135/90 mm Hg) für Gruppe 1 sowie von 140/90 mm Hg (Median: 143/88 mm Hg) für Gruppe 2. Für die vierte Visite wurde für die Gruppe 1 ein Blutdruckmittelwert von 147/92 mm Hg bei einem Median von 140/90 mm Hg ermittelt. Innerhalb der Gruppe 2 zeigte sich sowohl bei der Analyse des Mittelwertes (130/89 mm Hg) als auch des Medians (133/90 mm Hg) eine Verbesserung des systolischen Blutdruckwertes gegenüber dem Ausgangswert.

## 4.2. Gynäkologische Datenerhebung

Der Postmenopausale Status aller Frauen war klinisch (mehr als 2 Jahre keine Blutungen), laborchemisch (Hormonprofil) oder aber chirurgisch (bilaterale Ovariectomie) gesichert, wie in Tabelle 25 im Anhang dargestellt. Der mittlere Zeitpunkt des Menopauseneintrittes betrug in der Localgruppe nach "Intention to treat" Ansatz ca. 48 Jahre (Min. 37 Jahre, Max. 58 Jahre). In der Local und Merigestgruppe konnte der Eintritt der Menopause von fünf Patientinnen nicht genau datiert werden. Der mittlere Zeitpunkt des Menopauseneintrittes der übrigen fünf Teilnehmerinnen bezifferte sich auf etwa 47 Jahre (Min. 44 Jahre, Max. 51 Jahre). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Menarche betrug 14,3 Jahre in Gruppe 1 und 13,3 Jahre in Gruppe 2.

Eine Übersicht über entsprechende gynäkologische Voroperationen zeigt die unten stehende Graphik auf:



*Abbildung 1: Verteilung der gynäkologischen Voroperationen für die beiden Behandlungsgruppen Local bzw. Local und Merigest angegeben in absoluten Fallzahlen (n) sowie in Prozent der behandelten Patientinnen nach "Intention to treat" Ansatz.*

Eine Vorbehandlung mit einem Hormonersatzpräparat bis einschließlich ein Jahr vor Studienbeginn wies in der Localgruppe nur eine Frau auf (11,1%), während in der Local und Merigestgruppe sechs Frauen (60%) im Vorfeld mit einem Hormonersatzpräparat behandelt wurden.

Mehrere Postmenopausalsymptome wurden im Verlauf der Studie näher beleuchtet. Hierzu zählen Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, nervöse Reizbarkeit und depressive Verstimmungen. Diese vasomotorischen wie auch psychonervösen Beschwerden wurden von den Patientinnen anhand eines ordinal verschlüsselten Codes mit den vier Ausprägungsgraden: keine Beschwerden, leichte Beschwerden, mittelstarke Beschwerden oder aber Beschwerden schwerer Ausprägung eingeordnet. Sämtliche

Angaben sind deskriptiv in den unten aufgeführten Tabellen 5-9 beschrieben:

*Table 5: Verteilungsmuster des Symptoms Hitzewallungen mit den Ausprägungsgraden: keine/leichte/mittelstarke/starke Beschwerden für die Behandlungsgruppen Local bzw. Local und Merigest während der Visiten I, III und IV entsprechend des "Intention to treat" Ansatz. Die Zahlenangaben stellen die Anzahl der betroffenen Patientinnen dar.*

Behandlungsgruppe	<b>Hitzewallungen</b>	Visite I	Visite III	Visite IV
Local	Keine	5 Pat	5 Pat	4 Pat
	Leicht	0 Pat	0 Pat	3 Pat
	Mittel	1 Pat	2 Pat	1 Pat
	Schwer	3 Pat	2 Pat	1 Pat
Local und Merigest	Keine	4 Pat	7 Pat	7 Pat
	Leicht	3 Pat	2 Pat	1 Pat
	Mittel	2 Pat	0 Pat	0 Pat
	Schwer	1 Pat	1 Pat	2 Pat

Während zu Studienbeginn noch 6 Patientinnen der Local und Merigestgruppe an Hitzewallungen unterschiedlicher Ausprägung litten, klagten bei Visite IV nur noch 3 Patientinnen über dieses Symptom. Wie in den aufgeführten Tabellen dargestellt, ergab sich für die anderen Zielparameter Schweißausbrüche, nervöse Reizbarkeit sowie depressive Verstimmungen keine auf die Studienmedikation zurückführbare Verbesserung der Symptomatik.

*Table 6: Verteilungsmuster des Symptoms Schweißausbrüche mit den Ausprägungsgraden: keine/leichte/mittelstarke/starke Beschwerden für die Behandlungsgruppen Local bzw. Local und Merigest während der Visiten I, III und IV entsprechend des "Intention to treat" Ansatz. Die Zahlenangaben stellen die Anzahl der betroffenen Patientinnen dar.*

Behandlungsgruppe	<b>Schweißausbrüche</b>	Visite I	Visite III	Visite IV
Local	Keine	3 Pat	3 Pat	5 Pat
	Leicht	2 Pat	1 Pat	2 Pat
	Mittel	1 Pat	2 Pat	1 Pat
	Schwer	3 Pat	3 Pat	1 Pat
Local und Merigest	Keine	7 Pat	5 Pat	7 Pat
	Leicht	0 Pat	3 Pat	0 Pat
	Mittel	2 Pat	1 Pat	1 Pat
	Schwer	1 Pat	1 Pat	2 Pat

*Tabelle 7: Verteilungsmuster des Symptoms Nervöse Reizbarkeit mit den Ausprägungsgraden: keine/leichte/mittelstarke/starke Beschwerden für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten I, III und IV entsprechend des “Intention to treat“ Ansatz. Die Zahlenangaben stellen die Anzahl der betroffenen Patientinnen dar.*

Behandlungsgruppe	<b><u>Nervöse Reizbarkeit</u></b>	Visite I	Visite III	Visite IV
Locol	Keine	8 Pat	8 Pat	8 Pat
	Leicht	1 Pat	1 Pat	1 Pat
	Mittel	0 Pat	0 Pat	0 Pat
	Schwer	0 Pat	0 Pat	0 Pat
Locol und Merigest	Keine	8 Pat	7 Pat	8 Pat
	Leicht	1 Pat	0 Pat	0 Pat
	Mittel	1 Pat	3 Pat	2 Pat
	Schwer	0 Pat	0 Pat	0 Pat

*Tabelle 8: Verteilungsmuster des Symptoms Depressive Verstimmungen mit den Ausprägungsgraden: keine/leichte/mittelstarke/starke Beschwerden für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten I, III und IV entsprechend des “Intention to treat“ Ansatz. Die Zahlenangaben stellen die Anzahl der betroffenen Patientinnen dar.*

Behandlungsgruppe	<b><u>Depressive Verstimmungen</u></b>	Visite I	Visite III	Visite IV
Locol	Keine	8 Pat	7 Pat	8 Pat
	Leicht	1 Pat	2 Pat	1 Pat
	Mittel	0 Pat	0 Pat	0 Pat
	Schwer	0 Pat	0 Pat	0 Pat
Locol und Merigest	Keine	8 Pat	8 Pat	8 Pat
	Leicht	1 Pat	0 Pat	0 Pat
	Mittel	1 Pat	1 Pat	2 Pat
	Schwer	0 Pat	1 Pat	0 Pat

Bezüglich des Symptoms Schlafstörungen konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung erzielt werden. Hatten in Gruppe 1 vor Studienbeginn noch vier Teilnehmerinnen mittelschwere oder schwere Schlafstörungen angegeben, so litten nach 12-wöchiger Studienmedikation lediglich noch 2 Patientinnen an Schlafstörungen mittleren oder schweren Ausprägungsgrades. Für Gruppe 2 ergab sich ebenfalls eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Schlafstörungen, die zu einer mittelstarken bis schweren Beschwerdesymptomatik führten (acht Patientinnen vor Behandlungsbeginn gegenüber vier nach 12-wöchiger Studienmedikationseinnahme).

*Table 9: Verteilungsmuster des Symptoms Schlafstörungen mit den Ausprägungsgraden: keine/leichte/mittelstarke/starke Beschwerden für die Behandlungsgruppen Local bzw. Local und Merigest während der Visiten I, III und IV entsprechend des "Intention to treat" Ansatz. Die Zahlenangaben stellen die Anzahl der betroffenen Patientinnen dar.*

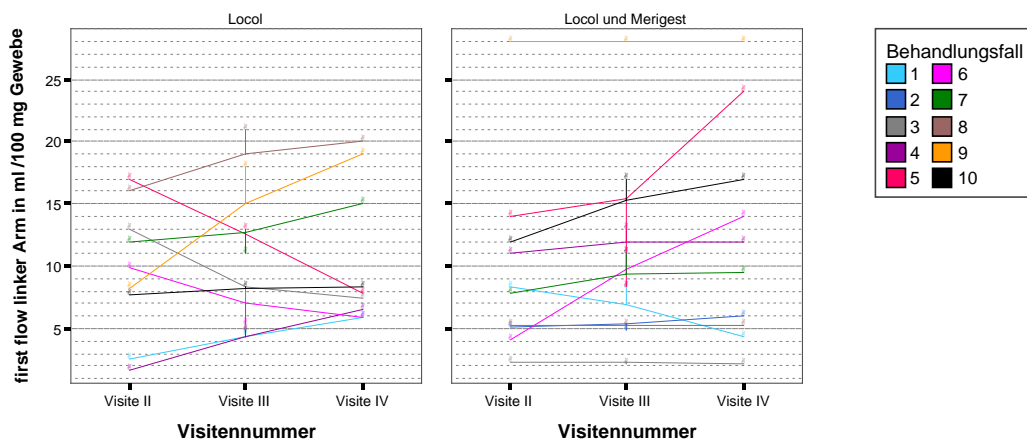
Behandlungsgruppe	<b>Schlafstörungen</b>	Visite I	Visite III	Visite IV
Local	Keine	4 Pat	5 Pat	4 Pat
	Leicht	1 Pat	2 Pat	3 Pat
	Mittel	2 Pat	1 Pat	2 Pat
	Schwer	2 Pat	1 Pat	0 Pat
Local und Merigest	Keine	2 Pat	4 Pat	4 Pat
	Leicht	0 Pat	3 Pat	2 Pat
	Mittel	4 Pat	0 Pat	1 Pat
	Schwer	4 Pat	3 Pat	3 Pat

Ferner wurden urologische und vaginale Beschwerden getrennt für jede Behandlungsgruppe auf etwaige Veränderungen hin untersucht. Vor Studienbeginn waren vier Frauen der Localgruppe völlig Harnkontinent, während fünf Teilnehmerinnen der Gruppe über eine Inkontinenz Grad I klagten. Eine erneute Befragung bei Visite IV ergab, dass innerhalb dieser Behandlungsgruppe nunmehr sechs Frauen an einer Harninkontinenz Grad I litten und nur drei Frauen beschwerdefrei waren. Für Gruppe 2 stellte sich folgendes Verteilungsmuster dar: sowohl vor Studienbeginn als auch bei Studienende waren jeweils acht Frauen ohne Beschwerdesymptomatik, wohingegen zwei Frauen jeweils eine Harninkontinenz Grad I angaben. Bei der Auswertung für vaginalen Ausfluss zeigte sich, dass innerhalb Gruppe 1 keine Patientin, weder vor noch unter Studienmedikation an Ausfluss litt. In Gruppe 2 gaben 9 Patientinnen bei Visite 1 an, keinen Ausfluss zu haben, während eine Patientin über leichte Beschwerden klagte. Bei Visite IV berichteten 2 der Teilnehmerinnen über leichten vaginalen Ausfluss. Ein leichtes Gefühl des Brennens im Intimbereich vermeldete innerhalb der Gruppe 1 eine Patientin vor Studienbeginn, welches bei Studienende als stärker eingestuft wurde. In Gruppe 2 konnte sowohl vor Studienbeginn als auch bei Studienende bei keiner Patientin ein Brennen im Schambereich festgestellt werden. Ein vaginales Trockenheitsgefühl, leichter oder mittlerer Ausprägung wurde bei Visite I von fünf Frauen der Localgruppe angegeben, während die anderen Teilnehmerinnen keine Beschwerden diesbezüglich feststellten. Eine Überprüfung dieser Symptomatik 12 Wochen später ergab, dass nach wie vor drei Frauen eine leichte bis mittelstarke Symptomatik aufwiesen. Innerhalb Gruppe 2 litt nur eine Patientin vor

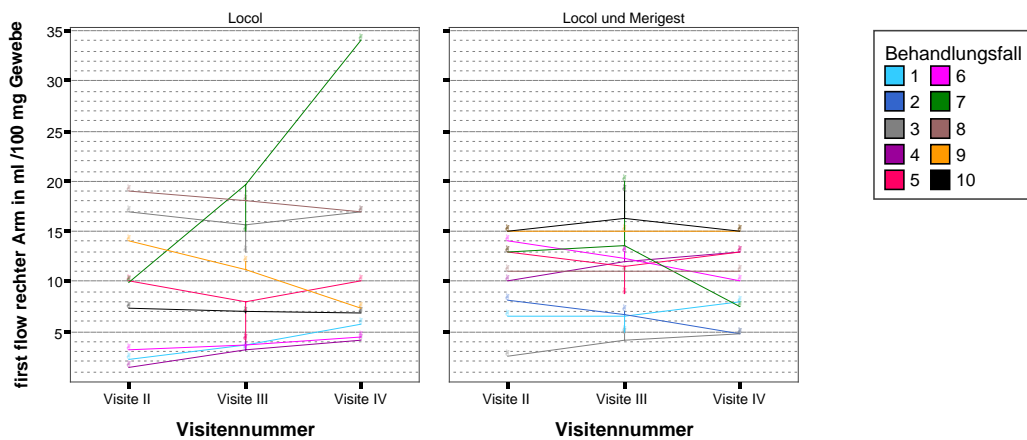
Studienbeginn an einem leichten Trockenheitsgefühl, welches nach 12-wöchiger Medikationseinnahme nicht mehr vorhanden war.

### 4.3. Reaktive Ischämie

Die Analyse der verschiedenen Mittelwerte und Mediane des “peak flows“ sowie des “first flows“ beider Arme lässt keine Aussage bezüglich einer eindeutigen oder auch nur tendenziellen Veränderung der Werte unter der jeweiligen Studienmedikation zu. Dementsprechend zeigte sich auch im zweiseitigen t-Test weder für den “between group“ noch für den “within group“ Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied. Die folgenden Abbildungen geben die Werte der einzelnen Patientinnen in Streudiagrammform wieder, welche auch in Tabelle 42 im Anhang dargestellt sind.

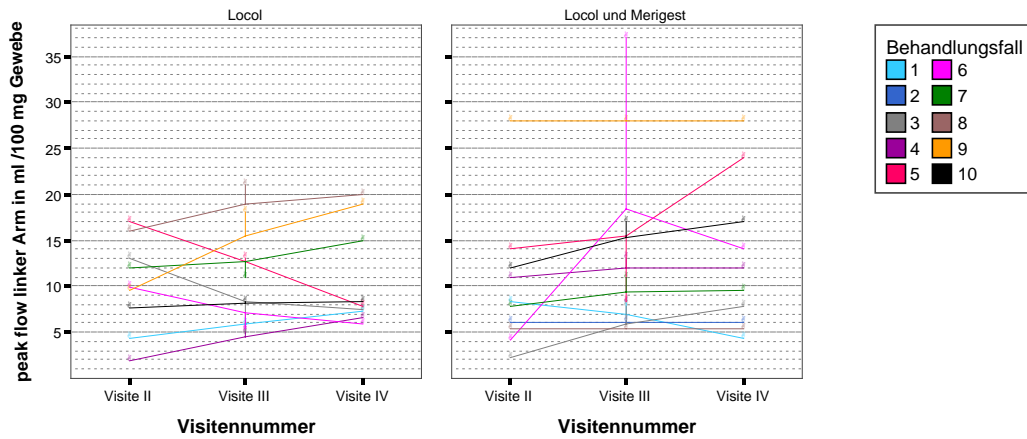


*Abbildung 2: First flow Werte des linken Armes in ml/100 mg Gewebe während der Visite II, III und IV gemäß “Intention to treat“ Ansatz dargestellt für die einzelnen Behandlungsfälle der Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

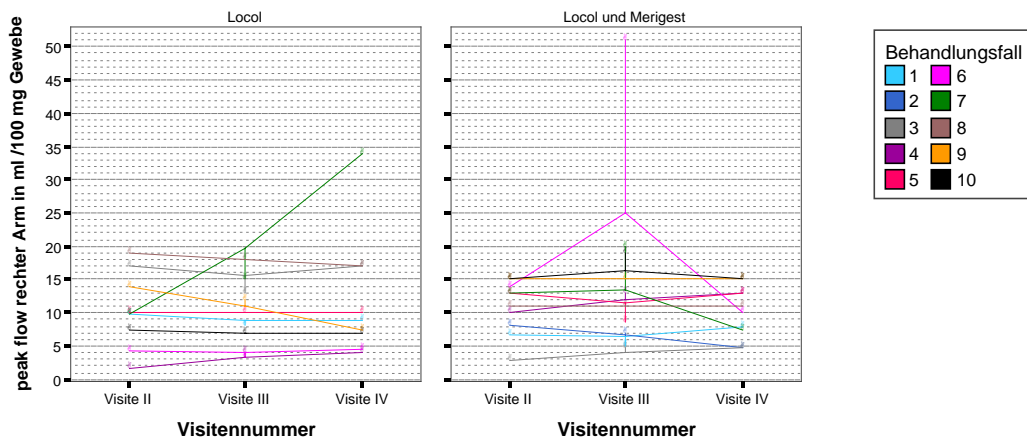


*Abbildung 3: First flow Werte des rechten Armes in ml/100 mg Gewebe während der Visite II, III und IV gemäß “Intention to treat“ Ansatz dargestellt für die einzelnen Behandlungsfälle der Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*





*Abbildung 4: Peak flow Werte des linken Armes in ml/100 mg Gewebe während der Visite II, III und IV gemäß “Intention to treat“ Ansatz dargestellt für die einzelnen Behandlungsfälle der Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*



*Abbildung 5: Peak flow Werte des rechten Armes in ml/100 mg Gewebe während der Visite II, III und IV gemäß “Intention to treat“ Ansatz dargestellt für die einzelnen Behandlungsfälle der Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest*

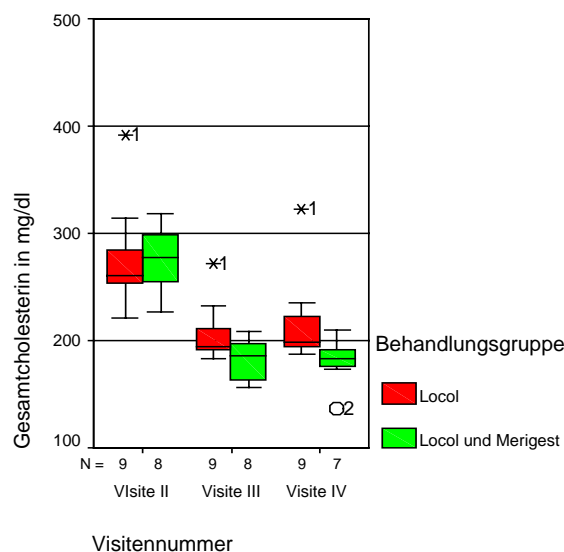
## 4.4 Laborparameter

### 4.4.1. Lipidparameter

Die Entwicklung der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-/HDL-Cholesterin, Triglyceride und Lipoprotein (a)) wurde hinsichtlich des Mittelwertes, des Medians, 25% und 75% Quartils sowie der Standardabweichung der einzelnen Behandlungsgruppen analysiert. Nachfolgend wurden mögliche statistische Unterschiede sowohl zwischen den Gruppen als auch innerhalb der Gruppen mittels des zweiseitigen t-Tests nach "Per Protocoll" Ansatz untersucht. Eine Übersicht der Einzelwerte findet sich im Anhang in den Tabellen 28-32 .

#### Gesamtcholesterin:

Der Vergleich der Gesamtcholesterinkonzentrationen ergibt hierbei folgendes Schaubild:



*Abbildung 6: Entwicklung der Gesamt-Cholesterinkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV dargestellt für die beiden Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest nach "Per Protocoll" Ansatz, wobei O Ausreißern (entsprechende Fallnummer mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen= Interquartilbereich vom oberen bzw. unteren Rand der Box entfernt sind) und \* Extremwerten (entsprechende Fallnummer mit Werten, die mehr als 3 Boxlängen von der oberen bzw. unteren Kante des Balkens entfernt sind) entsprechen. Angegeben sind Median, 25% und 75% Quartile sowie Maximum und Minimum. N entspricht der Fallzahl der jeweiligen Gruppe.*

*Table 10: Gesamtcholesterinkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach "Per Protocoll" Ansatz.*

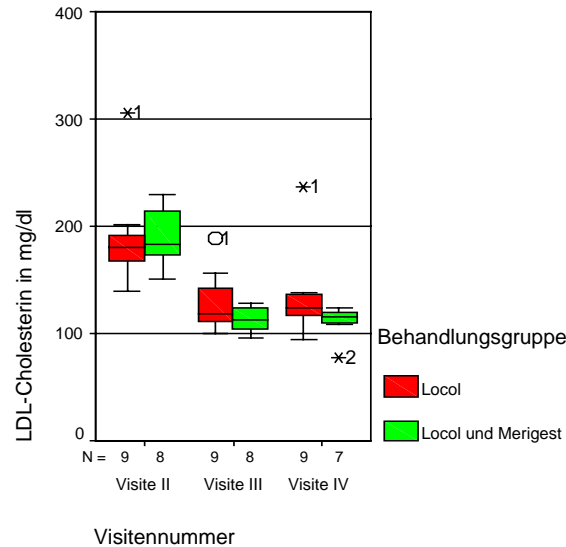
Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	275,9	51,9	260,0
	III	208,0	28,4	194,0
	IV	218,0	42,3	199,0
Locol und Merigest	II	275,8	30,2	277,5
	III	182,1	19,5	186,0
	IV	180,7	22,8	183,0

Bei einem  $p_1$  ( $p_1 = p$  "between groups" zum Zeitpunkt Visite III gegenüber Visite II) von 0,0115 sowie einem  $p_2$  ( $p_2 = p$  "between groups" zum Zeitpunkt Visite IV gegenüber Visite II) von 0,0003 kann hier ausgehend von einem festgelegten Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  im zweiseitigen t-Test eine signifikante Senkung seitens der Locol und Merigestmedikation beobachtet werden.

#### LDL-Cholesterin:

Die Entwicklung des LDL-Cholesterins zeigt ebenfalls eine signifikante Differenz zwischen den beiden Kollektiven mit einem  $p_2$  von 0,0014 nach 12 wöchiger Studienmedikationszeit, während hingegen nach einer Behandlungsdauer von 6 Wochen noch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsformen erzielt werden konnte ( $p_1$  von 0,0687).

Der entsprechende Boxplot für die ermittelten LDL-Cholesterinkonzentrationen der beiden Gruppen ist in Abbildung 7 dargestellt.



*Abbildung 7: Entwicklung der Low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterinkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV dargestellt für die beiden Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest nach “Per Protocoll“ Ansatz, wobei O Ausreißern (entsprechende Fallnummer mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen= Interquartilbereich vom oberen bzw. unteren Rand der Box entfernt sind) und \* Extremwerten (entsprechende Fallnummer mit Werten, die mehr als 3 Boxlängen von der oberen bzw. unteren Kante des Balkens entfernt sind) entsprechen. Angegeben sind Median, 25% und 75% Quartile sowie Maximum und Minimum. N entspricht der Fallzahl der jeweiligen Gruppe.*

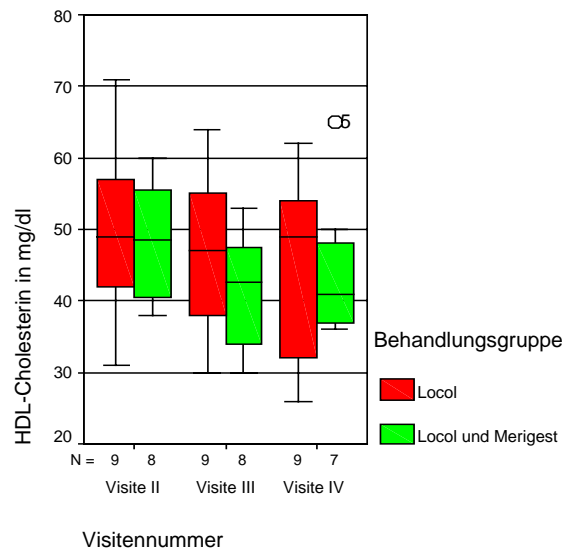
Tabelle 11 gibt einen tabellarischen Überblick der Entwicklung der Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen während des Studienverlaufes.

*Tabelle 11: Low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterinkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach “Per Protocoll“ Ansatz.*

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	188,3	48,5	179,8
	III	129,6	28,6	118,4
	IV	133,3	41,6	124,0
Locol und Merigest	II	190,4	27,1	183,3
	III	112,9	12,1	112,5
	IV	110,8	15,7	115,6

### HDL-Cholesterin:

Auch die entsprechenden HDL-Konzentrationen wurden auf Signifikanzunterschiede hin getestet, jedoch konnte hier weder ein statistisch relevanter Unterschied zwischen noch innerhalb der jeweiligen Gruppen beobachtet werden.



*Abbildung 8: Entwicklung der High-density Lipoprotein (HDL)-Cholesterinkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV dargestellt für die beiden Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest nach "Per Protocoll" Ansatz, wobei O Ausreißern (entsprechende Fallnummer mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen= Interquartilbereich vom oberen bzw. unteren Rand der Box entfernt sind) und \*Extremwerten (entsprechende Fallnummer mit Werten, die mehr als 3 Boxlängen von der oberen bzw. unteren Kante des Balkens entfernt sind) entsprechen. Angegeben sind Median, 25% und 75% Quartile sowie Maximum und Minimum. N entspricht der Fallzahl der jeweiligen Gruppe.*

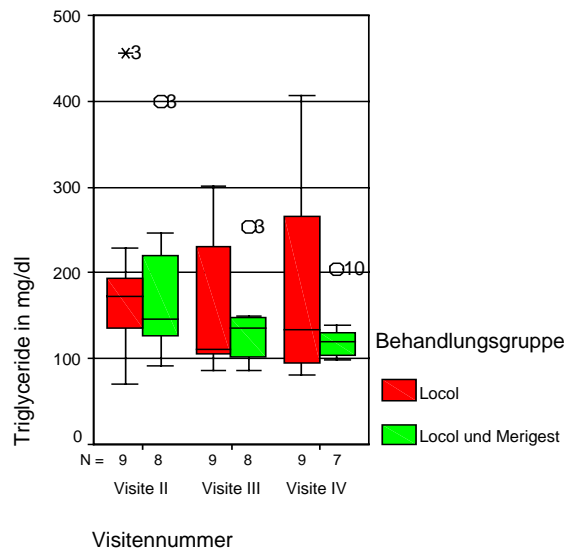
Tabelle 12 zeigt den Verlauf der Mittelwerte und Mediane des HDL-Cholesterins auf. In beiden Gruppen konnte weder bezüglich des Mittelwertes noch des Medians eine Konzentrationssteigerung gegenüber dem Ausgangswert erzielt werden.

*Tabelle 12: High-density Lipoprotein (HDL)-Cholesterinkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach "Per Protocoll" Ansatz.*

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	50,6	14,8	49,0
	III	47,4	11,6	47,0
	IV	46,1	13,2	49,0
Locol und Merigest	II	48,4	8,6	48,5
	III	41,4	8,2	42,5
	IV	44,6	10,4	41,0

Triglyceride:

Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte die Analyse der Triglyceride, wie in Abbildung 9 dargestellt.



*Abbildung 9: Entwicklung der Triglyceridkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV dargestellt für die beiden Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest nach "Per Protocoll" Ansatz, wobei O Ausreißern (entsprechende Fallnummer mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen= Interquartilbereich vom oberen bzw. unteren Rand der Box entfernt sind) und \*Extremwerten (entsprechende Fallnummer mit Werten, die mehr als 3 Boxlängen von der oberen bzw. unteren Kante des Balkens entfernt sind) entsprechen. Angegeben sind Median, 25% und 75% Quartile sowie Maximum und Minimum. N entspricht der Fallzahl der jeweiligen Gruppe.*

In Tabelle 13 ist die Entwicklung der Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen dargestellt. Für die Locol und Merigestgruppe ist hierbei im Unterschied zur Locolgruppe eine Senkung sowohl des Mittelwertes als auch des Medians zu beobachten, welche sich jedoch statistisch nicht signifikant erwies ( $P_1 = 0,4678$  bzw.  $P_2 = 0,2070$ )

*Tabelle 13: Triglyceridkonzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach "Per Protocoll" Ansatz*

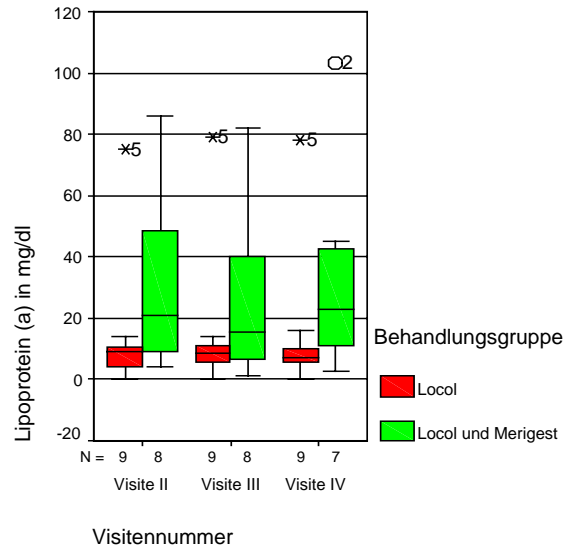
Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	185,2	114,4	173,0
	III	155,0	80,1	111,0
	IV	192,8	118,6	134,0
Locol und Merigest	II	185,0	99,0	147,0
	III	139,1	52,1	135,5
	IV	126,9	37,2	119,0

Lipoprotein (a):

Für die Fraktion des Lipoproteins (a) manifestiert sich eine statistisch signifikante Reduktion der Konzentrationen vermittelt durch die Locol und Merigestmedikation lediglich für Phase 1 der Studie mit  $p_1=0,0344$ .

*Tabelle 14: Lipoprotein (a)konzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach "Per Protocoll" Ansatz*

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	14,9	22,9	9,1
	III	15,4	24,2	8,6
	IV	15,0	24,0	7,1
Locol und Merigest	II	30,9	28,3	21,0
	III	25,9	27,4	15,4
	IV	33,7	34,3	23,0



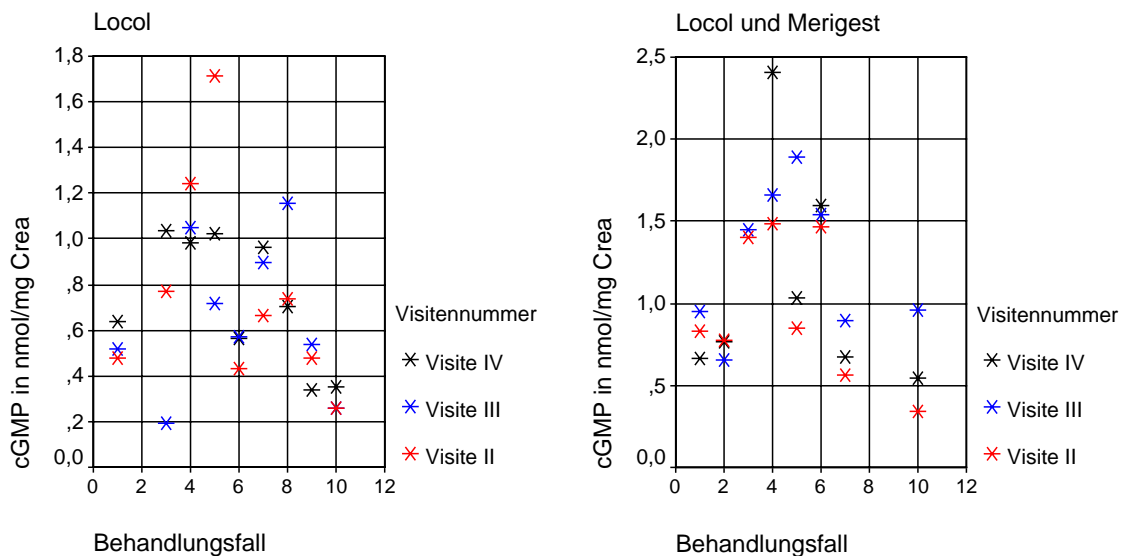
*Abbildung 10: Entwicklung der Lipoprotein (a)konzentration in mg/dl während der Visiten II, III und IV dargestellt für die beiden Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest nach “Per Protocoll“ Ansatz, wobei O Ausreißern (entsprechende Fallnummer mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen= Interquartilbereich vom oberen bzw. unteren Rand der Box entfernt sind) und \*Extremwerten (entsprechende Fallnummer mit Werten, die mehr als 3 Boxlängen von der oberen bzw. unteren Kante des Balkens entfernt sind) entsprechen. Angegeben sind Median, 25% und 75% Quartile sowie Maximum und Minimum. N entspricht der Fallzahl der jeweiligen Gruppe.*



#### 4.4.2. Gefäßfunktionsparameter

Die ausgewerteten Gefäßfunktionsparameter cGMP, Prostaglandin, Thromboxan, Serotonin und Urodilatin zeigen teilweise deutliche Unterschiede von Medianwert und Mittelwert, da bei der geringen Fallzahl einzelne Extremwerte den Mittelwert stark verändern können. Daher wurde für die grafische Darstellung aller Gefäßparameter das Streudiagramm gewählt, wie in Abb.11 für cGMP ausgeführt. Zusätzlich sind in den unten angeführten Tabellen die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Mediane angegeben. Der Vergleich der beiden Behandlungsarme erbrachte für alle oben genannte Parameter sowohl im Vergleich beider Kohorten als auch innerhalb der Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

#### cGMP:



*Abbildung 11: zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) in nmol/mg Crea nach “Per Protocol” Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.*

Die Analyse der Mittelwerte, Standardabweichungen sowie der Mediane beider Gruppen ist für den Marker cGMP in Tabelle 15 dargestellt:

*Table 15: cyclic Guanosinmonophosphat (cGMP)-Konzentration in nmol/mg Crea während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach "Per Protocoll" Ansatz.*

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	0,75	0,46	0,67
	III	0,66	0,33	0,57
	IV	0,73	0,28	0,70
Locol und Merigest	II	0,96	0,44	0,84
	III	1,25	0,44	1,20
	IV	1,10	0,68	0,77

2,3-dinor-6-keto-Prostaglandin

Die Verteilung der 2,3-dinor-6-keto-Prostaglandinkonzentration stellt sich graphisch wie folgt dar:

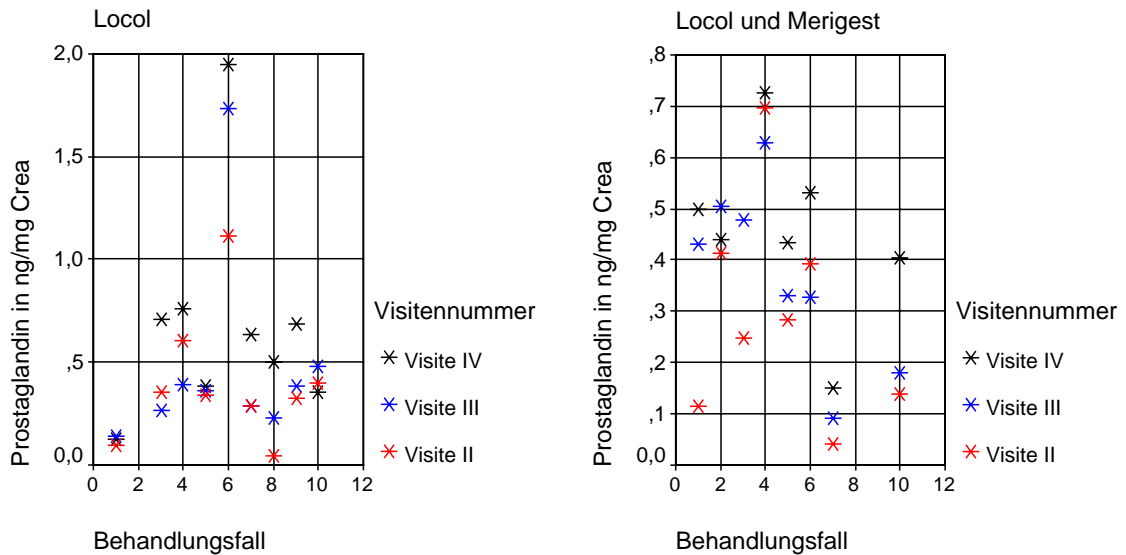


Abbildung 12: 2,3-dinor-6-keto-Prostaglandin in ng/mg Crea nach “Per Protocoll“ Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.

Wie in Tabelle 16 aufgeführt, ergibt sich für beide Gruppen eine Konzentrationssteigerung, die sich sowohl in der Entwicklung des Mittelwertes als auch des Medians widerspiegelt.

Tabelle 16: 2,3-dinor-6-keto-Prostaglandinkonzentration in ng/mg Crea während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach “Per Protocoll“ Ansatz.

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	0,40	0,31	0,34
	III	0,47	0,48	0,36
	IV	0,68	0,52	0,63
Locol und Merigest	II	0,29	0,21	0,27
	III	0,37	0,18	0,38
	IV	0,46	0,17	0,44

11-dehydro-Thromboxan B<sub>2</sub>:

Die Abbildung 13 zeigt das Streudiagramm der ermittelten 11-dehydro-Thromboxan B<sub>2</sub>-werte auf:

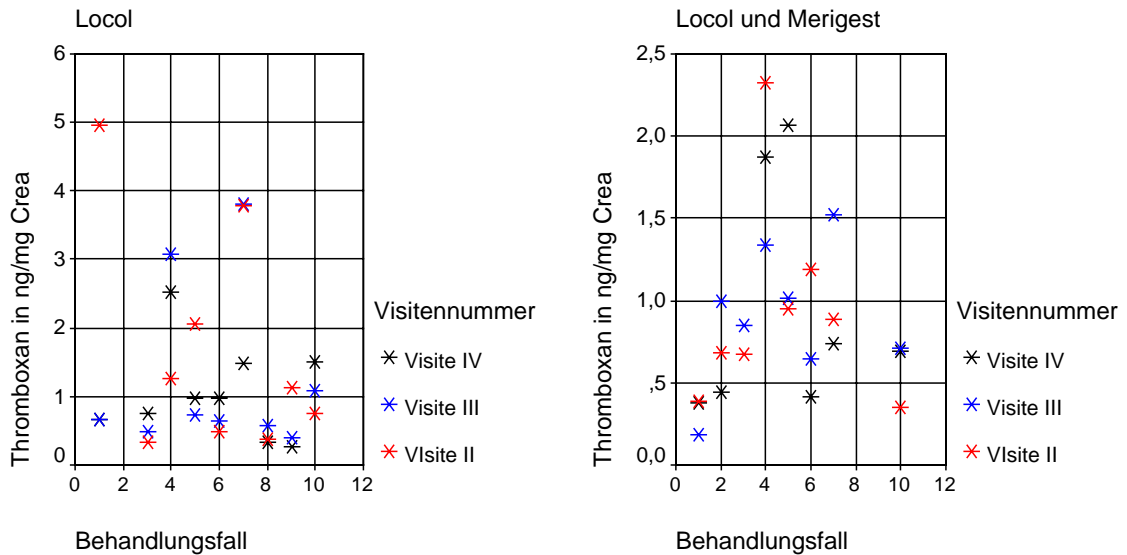


Abbildung 13: 11-dehydro-Thromboxan B<sub>2</sub> in ng/mg Crea nach "Per Protocoll" Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.

Die Analyse der Mittelwerte, Standardabweichungen sowie der Mediane beider Gruppen ist für den Marker Thromboxan in Tabelle 17 dargestellt:

Tabelle 17: 11-dehydro-Thromboxan- B<sub>2</sub> konzentration in ng/mg Crea während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach "Per Protocoll" Ansatz.

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	1,69	1,64	1,14
	III	1,27	1,26	0,66
	IV	1,05	0,71	0,98
Locol und Merigest	II	0,93	0,63	0,79
	III	0,91	0,42	0,92
	IV	0,94	0,72	0,69

Urodilatin:

Als weiterer vasoaktiver Marker wurde Urodilatin untersucht und in folgendem Streudiagramm dargestellt:

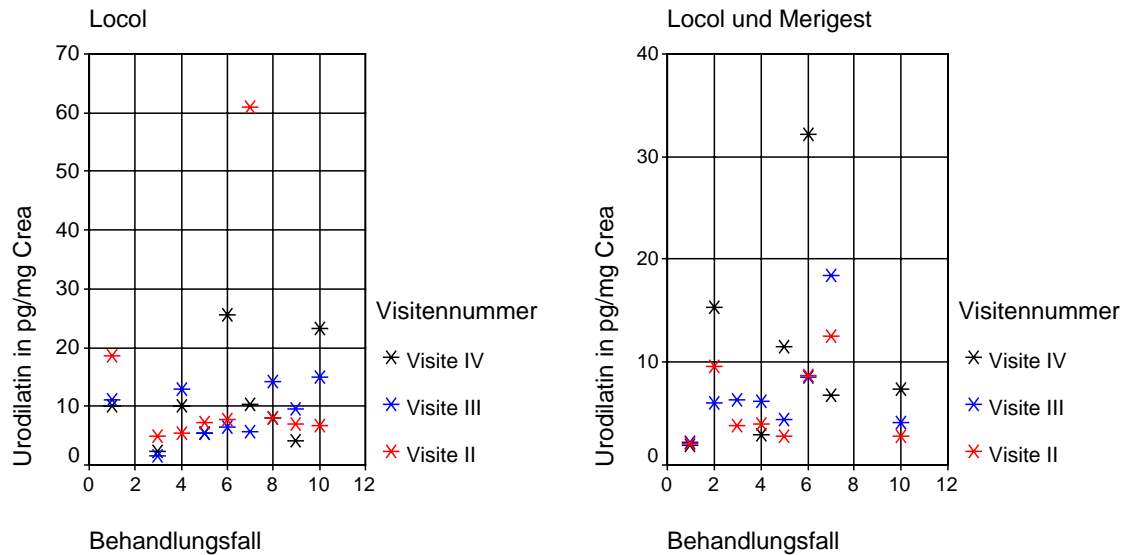


Abbildung 14: Urodilatin in pg/mg Crea nach “Per Protocoll“ Ansatz, getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.

Tabelle 18 zeigt eine Übersicht der für Urodilatin ermittelten Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane auf. Für die Locol und Merigestgruppe ist hierbei sowohl für den Mittelwert als auch für den Median eine Zunahme der Urodilatinkonzentration zu beobachten.

Tabelle 18: Urodilatinkonzentration in pg/mg Crea während der Visiten II, III und IV für die Behandlungsgruppen Locol bzw. Locol und Merigest. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach “Per Protocoll“ Ansatz.

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	14,08	18,07	7,31
	III	9,12	4,59	9,48
	IV	11,05	8,12	10,17
Locol und Merigest	II	5,80	3,93	3,93
	III	7,06	4,97	6,13
	IV	11,16	10,39	7,41

Serotonin:

Ein weiterer in dieser Studie ausgewerteter Gefäßparameter ist Serotonin, der im Vergleich der Gruppen folgende Punktwolken ergibt:

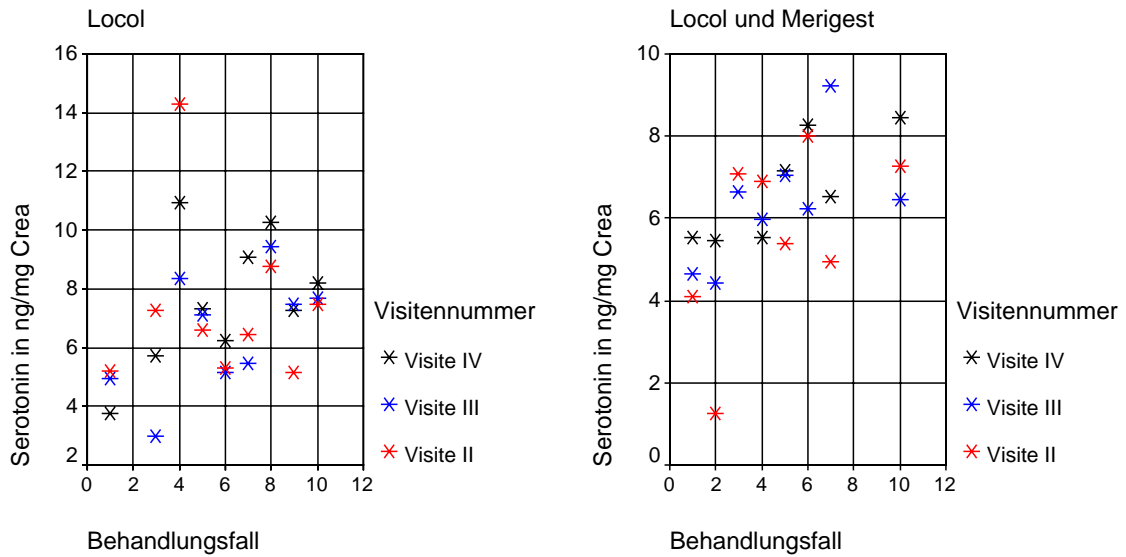


Abbildung 15: Serotonin in ng/mg Crea nach “Per Protocoll“ Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.

Die Analyse der Mittelwerte, Standardabweichungen sowie der Mediane beider Gruppen ist für den Marker Serotonin nachfolgend tabellarisch dargestellt:

Tabelle 19: Serotoninkonzentration in ng/mg Crea für die Behandlungsgruppe Locol bzw. Locol und Merigest gemessen bei den Visiten II, III und IV. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach “Per Protocoll“ Ansatz.

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	7,38	2,85	6,58
	III	6,52	2,01	7,11
	IV	7,64	2,26	7,33
Locol und Merigest	II	5,62	2,20	6,15
	III	6,34	1,49	6,34
	IV	6,71	1,30	6,55

#### 4.4.3. Nebenzielwerte

Folgende Nebenzielwerte im Serum wurden untersucht: Die Adhäsionsmoleküle P-Selectin und ICAM-1 (intercellular adhaesion molecule 1), sowie Homocystein und MCP-1. Die entsprechenden Tabellen 38-41 zur Verteilung der einzelnen Werte finden sich im Anhang. Abbildung 16-19 geben die entsprechenden Streudiagramme der beiden Gruppen wieder.

#### P-Selectin:

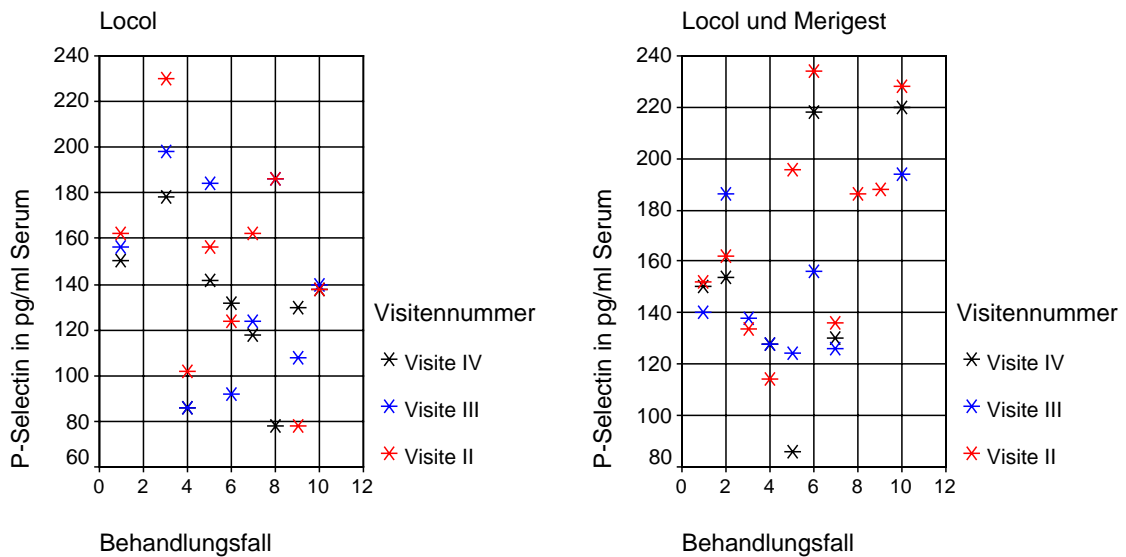


Abbildung 16: P-Selectin in pg/ml Serum nach "Intention to treat" Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.

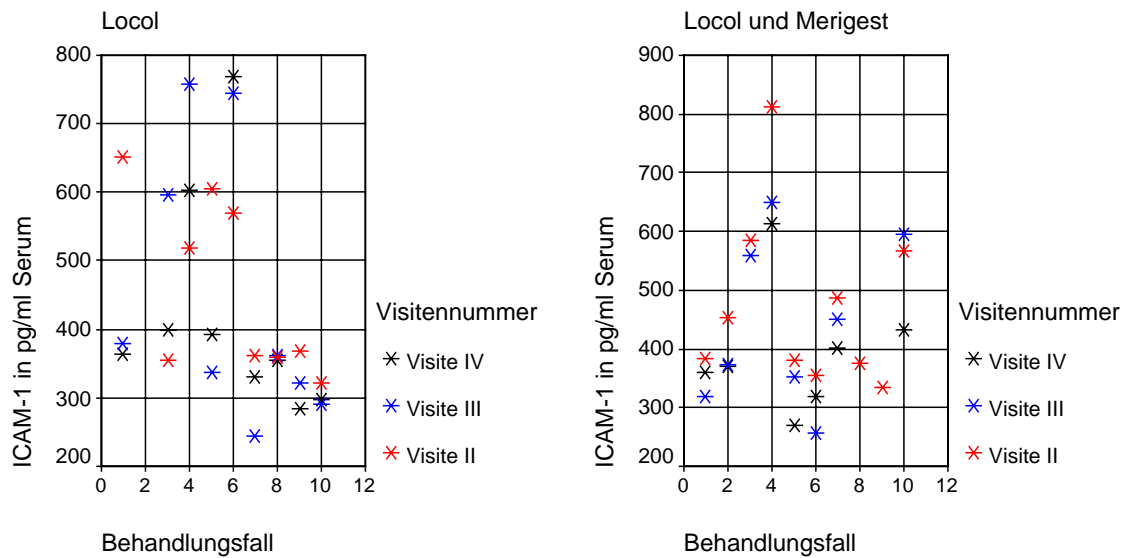
Für beide Behandlungsgruppen lässt sich für den Marker P-Selectin eine Reduktion feststellen. Diese ist jedoch weder im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zueinander ("between group" Vergleich) noch im Vergleich des Zeiteffektes innerhalb einer Behandlungsgruppe ("within group" Vergleich) statistisch signifikant.

*Table 20: P-Selectin concentration in pg/ml Serum for the treatment group Locol or Locol and Merigest measured at visits II, III and IV. Indicated are mean, standard deviation and median according to "Intention to treat" approach.*

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	148,7	45,2	156,0
	III	141,6	42,1	140,0
	IV	128,0	31,0	132,0
Locol und Merigest	II	173,0	40,3	174,0
	III	156,6	29,0	148,0
	IV	159,8	42,7	152,0



ICAM-1:



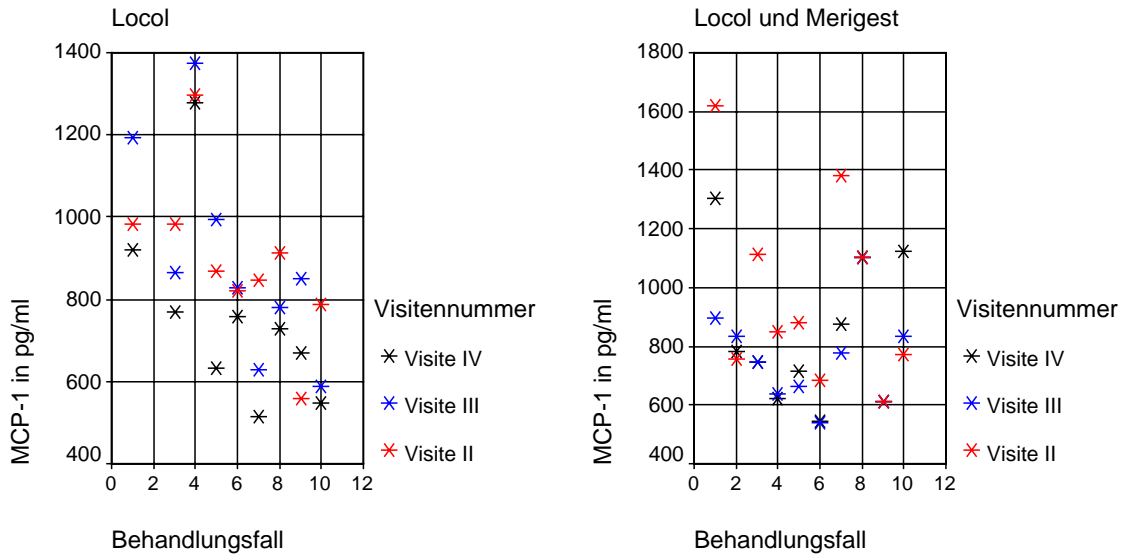
*Abbildung 17: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in pg/ml Serum nach “Intention to treat“ Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.*

Für den Zelladhäsionsmarker ICAM-1 lässt sich ebenfalls eine statistisch nicht signifikante Reduktion sowohl für den Mittelwert als auch den Median nachweisen, wie in Tabelle 21 aufgeführt.

*Tabelle 21: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)-Konzentration in pg/ml Serum für die Behandlungsgruppe Locol bzw. Locol und Merigest gemessen bei den Visiten II, III und IV. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach “Intention to treat“ Ansatz.*

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	457,1	128,2	368,0
	III	448,2	197,5	362,0
	IV	421,8	160,7	364,0
Locol und Merigest	II	473,6	147,7	419,0
	III	426,6	131,8	375,0
	IV	403,2	106,4	373,0

MCP-1:



*Abbildung 18: Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in pg/ml Serum nach “Intention to treat“ Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.*

Für MCP-1 ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von  $p_1 = 0,0426$  ausgehend vom “Per Protocol“ Ansatz, bei einem nicht signifikanten Unterschied von  $p_1 = 0,0795$  gemäß “Intention to treat“ Ansatz.  $P_2$  ist in beiden Fällen statistisch nicht signifikant, ebenso stellt sich kein signifikanter Unterschied beim “within group“ Vergleich ein.

*Tabelle 22: Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)-Konzentration in pg/ml Serum für die Behandlungsgruppe Locol bzw. Locol und Merigest gemessen bei den Visiten II, III und IV. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach “Intention to treat“ Ansatz.*

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	895,3	197,2	870,0
	III	900,0	253,3	852,0
	IV	758,2	231,0	728,0
Locol und Merigest	II	976,8	324,0	867,0
	III	764,4	163,7	761,0
	IV	842,8	253,9	764,0

Homocystein:

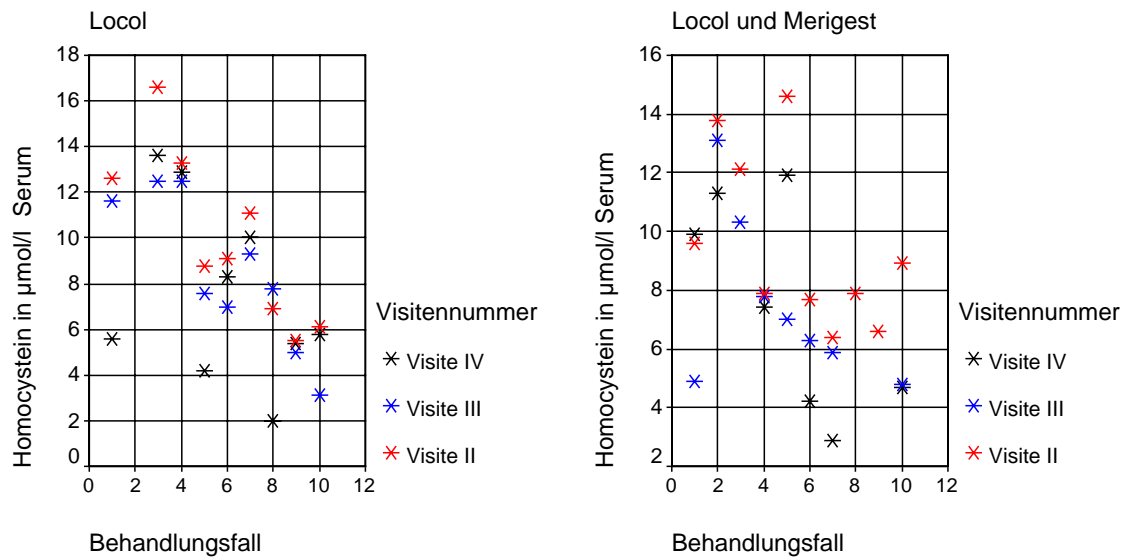


Abbildung 19: Homocystein in µmol/l Serum nach “Intention to treat“ Ansatz getrennt für die Behandlungsfälle der Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV.

Tabelle 23: Homocysteinkonzentration in µmol/l für die Behandlungsgruppe Locol bzw. Locol und Merigest gemessen bei den Visiten II, III und IV. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Median nach “Intention to treat“ Ansatz.

Behandlungsgruppe	Visite	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Locol	II	10,0	3,7	9,1
	III	8,5	3,3	7,8
	IV	7,5	4,0	5,8
Locol und Merigest	II	9,6	2,9	8,4
	III	7,5	2,6	6,8
	IV	7,7	3,1	7,7

## **5. Diskussion**

### **5.1. Einführende Diskussion**

Aufgrund des in der Postmenopause ansteigenden Risikos, an einer KHK zu erkranken, wurden schon in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts Spekulationen bezüglich eines kardioprotektiven Effektes endogener Östrogene laut [30]. Tierexperimente der fünfziger Jahre bestätigten einen antiatherogenen Effekt auch exogen zugeführter Östrogene [79, 80]. Mehrere Beobachtungsstudien, darunter die groß angelegte Nurses' Health Study mit 48 470 Teilnehmerinnen [81], konnten bei postmenopausalen Frauen unter Behandlung mit Östrogenen ebenfalls eine deutliche Reduktion des Risikos für eine Erkrankung an einer KHK verzeichnen [4].

Neueren Erkenntnissen zufolge ist jedoch die alleinige Substitution von Östrogenen in der Postmenopause mit einem erhöhten Risiko für maligne Neoplasien des Endometriums sowie der Mammae [36, 83] verbunden, weshalb die erste größere Interventionsstudie, "The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial" (PEPI), unter anderem eine Behandlung mit einer Kombination von Östrogen mit einem Gestagen (Progesteron) vorsah [93]. Der PEPI-Trial unterstrich die Notwendigkeit einer Begleitmedikation mittels Progesteron zur Vermeidung von östrogeninduzierten Neoplasien [94].

Einige Beobachtungsstudien [35, 64, 78] unterstützten in den darauffolgenden Jahren die These, auch unter einer Behandlung mit Progesteron und Östrogenen ließen sich weiterhin positive Effekte bezüglich des koronaren Risikos erzielen, trotz des bereits in der Einleitung erwähnten antagonistischen Effektes der Gestagene auf die lipidsenkende Wirkung von Östrogenen. Zur weiteren wissenschaftlichen Untermauerung wurde die HERS-Studie [47] als erste doppelblinde, placebokontrollierte klinische Anwendungsstudie über einen Behandlungszeitraum von vier Jahren konzipiert, deren Ergebnisse 1998 allerdings völlig überraschend die Rolle der Hormonsubstitutionstherapie in der Sekundärprophylaxe der Koronaren Herzerkrankung in Frage stellten. Die 2002 publizierte WHI-Studie [95] unterstrich die Ergebnisse der HERS-Studie, indem sie für die Gabe von konjugierten Östrogenen mit Progesteron in der Primärprophylaxe einer Studienpopulation von 16 608 postmenopausalen Frauen ebenfalls keine positiven Effekte bezüglich der Reduktion des kardialen Risikos verzeichnete. Die WHI-Studie wie auch die im Juli 2007 veröffentlichte WISDOM-Studie wiesen stattdessen sogar ein erhöhtes koronares Risiko

im Vergleich zur Placebogruppe auf und entfachten damit weltweit Diskussionen bezüglich der Zukunft der Hormonsubstitutionstherapie [90, 95].

Sowohl HERS- als auch die WHI- und WISDOM-Studie verwendeten jeweils 0,625 mg konjugierter equiner Östrogene kombiniert mit kontinuierlicher Gabe von 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA). Bereits nach bekannt werden der HERS-Ergebnisse wurde anfänglich diskutiert, in wie fern die kontinuierliche Gabe von MPA für die Ergebnisse verantwortlich sei. Einige Studien konnten Belege dafür finden, dass durch die Verwendung von Medroxyprogesteronacetat die östrogeninduzierte Schutzwirkung gegen Vasospasmen der Koronararterien aufgehoben wird [6, 12]. Konträr hierzu sind jedoch die Ergebnisse des "Coronary Drug Projects" zu sehen, welche mit einer deutlichen Zunahme an Herzinfarkten nach Verabreichung von 2,5 mg bzw. 5 mg konjugierter Östrogene bei Männern mit vorbestehender KHK einhergingen [14]. Da aber die Resultate dieses klinischen Versuches nicht ohne Weiteres auf postmenopausale Frauen übertragbar sind, ist das 2004 veröffentlichte Untergruppenergebnis der WHI-Studie von größerer Bedeutung: Hierbei wurden 10 739 hysterektomierte Frauen mittels einer placebo-kontrollierten täglichen Medikation von 0,625 mg konjugierter equiner Östrogene behandelt, ebenfalls ohne zusätzliche Progesterongabe. Es manifestierte sich auch in dieser Studie keine statistisch signifikante Reduktion des koronaren Risikos [91]. Dies korreliert mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Herrington et al., die bereits im Jahre 2000 weder für konjugierte equine Östrogene alleine noch für die Kombination derselben mit MPA einen positiven angiographischen Effekt auf die Progression atherosklerotischer Läsionen von Koronararterien ermitteln konnte [43].

Ausgehend von oben genannten Studienergebnissen wird gegenwärtig empfohlen, equine konjugierte Östrogene weder in der Primär- noch in der Sekundärprophylaxe postmenopausaler Frauen zu verwenden. Für die Steigerung des koronaren Risikos trotz der grundsätzlich günstigen Wirkung auf das Lipidprofil wird derzeit eine mögliche Unterstützung inflammatorischer Prozesse durch die verwendeten Östrogene diskutiert [16, 66].

**Eine der zentralen Fragen der HERS- und WHI-Studie bleibt bislang allerdings unbeantwortet:**

**Entfalten exogen zugeführte Östrogene in Kombination mit Progesteron generell nicht dieselbe kardioprotektive Wirkung, die für endogene Hormone nach heutiger Ansicht angenommen wird?**

Um diese Fragestellung zu beantworten, ist zunächst eine Unterscheidung der substituierten Östrogene in equine konjugierte sowie natürliche, nicht equine Östrogenformen notwendig. Konjugierte equine Östrogene, wie sie in den Vereinigten Staaten hauptsächlich in der Substitutionstherapie und auch in den entsprechenden Studien zur Anwendung kommen, werden aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen und durch Veresterung, sowie anschließender Umsetzung zu Natriumsalzen wasserlöslich gemacht. Ein gewisser Nachteil dieser Präparate besteht darin, dass sie häufig keine genau definierte Zusammensetzung besitzen und überdies Östrogene, wie z.B. Equilin enthalten, welches beim Menschen nicht vorkommt. Nicht equine natürliche Östrogene werden in der Substitutionstherapie in verschiedenen Applikationsformen eingesetzt: transdermal in Form von Gels oder Pflastern sowie oral in Form von Tabletten oder Kapseln. Orale Präparate verwenden hierbei entweder Östriolpräparate oder aber mikronisiertes bzw. verestertes Östradiol, welches biologisch wirksamer ist.

Nachdem für die Substitution equiner konjugierter Östrogene hinsichtlich der Primär- als auch der Sekundärprophylaxe postmenopausaler Frauen bereits zahlreiche Daten und sich daraus ableitende Empfehlungen vorliegen, stellt sich die Situation für natürliche nicht equine Östrogene im Moment als bislang unzureichend untersucht dar.

Für die transdermale Applikationsform durch ein Pflaster in Kombination mit Progesteron liegen Studienergebnisse vor. Diese erzielten unter gleichmäßiger kontinuierlicher Östrogenabgabe günstige Auswirkungen auf das Lipidprofil und erreichten darüber hinaus auch eine Abnahme von Angina pectoris Anfällen bei Frauen mit Syndrom X [60, 69]. Momentan liegen allerdings keine Ergebnisse aus einer prospektiven, randomisierten klinischen Anwendungsstudie bei postmenopausalen Frauen mit dem zu untersuchenden Endparameter Myokardinfarkt bzw. kardialer Tod vor.

Für die orale Anwendung nicht equiner natürlicher Östrogene mit Progesteron sind bislang ebenfalls kaum Daten bezüglich ihrer Auswirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

sowie das koronare Risiko an sich erhältlich. Dabei könnte natürliches, oral angewendetes Östrogen nach entsprechender Resorption und hepatischem first pass Effekt ähnliche Effekte hinsichtlich Lipidprofil, vasoaktiven Markern im Urin und Zelladhäsionsmolekülen aufweisen wie ovariell produziertes endogenes Östrogen. Im Zusammenspiel mit einem Statin (für das gleichfalls positive Wirkungen auf Lipidprofil und Vasodilatation beschrieben sind) stellen sie somit möglicherweise einen neuen Therapieansatz dar.

Ausgehend von diesem bislang nicht näher untersuchten Ansatz einer möglichen Sekundärprophylaxe bei postmenopausalen Frauen mit KHK, wurde in der vorliegenden Studie eine Randomisation der Patientinnen in zwei Gruppen durchgeführt :

Gruppe 1 erhielt als Vergleichsgruppe Fluvastatin (Locol); Gruppe 2 bekam Fluvastatin (Locol) und das Kombinationspräparat Merigest, bestehend aus Estradiolvalerat, einem natürlichen veresterten Östrogen sowie Norethisteron einem kontinuierlich gegebenem Gestagen, um so einen Vergleich der erzielten Therapieeffekte auf die unten aufgelisteten Systeme vornehmen zu können

- Postmenopausalsymptome
- Arterieller Blutfluss nach reaktiver Ischämie
- Lipide
- Gefäßfunktionsparameter
- Zelladhäsionsmoleküle
- Homocystein

### Postmenopausalsymptome

Die häufigsten klimakterischen Symptome sind vasomotorische und psychovegetative Beschwerden (Hitzewallungen), Atrophieerscheinungen des Urogenitalsystems und der Haut mit entsprechenden Funktionsstörungen, eine Größenabnahme der Brust sowie die in späteren Stadien einsetzende Osteoporose. An psychischen Symptomen werden oftmals Antriebsarmut, körperliche und geistige Erschöpfung, innere Anspannung, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, Nervosität, Reizbarkeit und depressive Gestimmtheit aufgezählt [84].

Eindeutig belegt ist bisher die Linderung vasomotorischer und psychovegetativer Beschwerden wie Hitzewallungen durch Östrogensubstitution [84]. Die PEPI-, HERS- sowie die WHI-Studie bestätigen diesen positiven Effekt auch unter zusätzlicher Gestagengabe [3, 34, 45]. Bezüglich Atrophieerscheinungen des Urogenitalsystems sowie der Haut lassen sich ebenfalls Verbesserungen durch eine Hormonersatztherapie erzielen [10, 22]. Weiter sind günstige Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel bis hin zur Reduktion osteoporotisch bedingter Frakturen bekannt [84, 95]. Die Wirkung auf psychische Symptome wird unterschiedlich beurteilt: während der PEPI-Trial unter aktiver Behandlung mit Hormonen stets eine Verbesserung affektiver Symptome erzielte, kommt die HERS-Studie zu dem Schluss, lediglich bei Frauen, die im Vorfeld an Hitzewallungen litten, werde durch die Hormonersatztherapie eine Verbesserung der depressiven Beschwerden erzielt [3, 34, 45].

#### *Vasomotorik und Arterieller Blutfluss nach reaktiver Ischämie*

Zu diesem Themenkomplex liegen widersprüchliche Studien vor: so wiesen Gilligan et al. 1994 durch plethysmographische Untersuchungen an Unterarmgefäßen postmenopausaler Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowohl einen endothelabhängigen (unter gleichzeitiger Acetylcholingabe) als auch einen endothelunabhängigen (unter gleichzeitiger Natriumprussidgabe) akuten vasodilatatorischen Effekt für Östrogene nach [29]. Für die Langzeitanwendung von konjugierten equinen Östrogenen konnte durch die Forschergruppe um Higashi et al. eine Verbesserung des arteriellen blood flows nach vorausgegangener reaktiver Ischämie aufgezeigt werden [44].

Konträr hierzu ist das Ergebnis einer schottischen Studie, welche für eine dreimonatige Östrogensubstitution keine positiven Langzeiteffekte bezüglich der Vermeidung einer akuten Endothelin-1 induzierten Vasokonstriktion feststellen konnte, wohl aber eine statistisch signifikante positive Wirkung innerhalb des ersten Monats verzeichnete [49]. Hierbei ist jedoch nicht klar auszumachen, ob bei verbessertem basalem arteriellem Einstrom lediglich eine Tachyphylaxie gegenüber der intermittierenden Endothelingabe vorlag oder ob der basale Blutfluss selbst ebenfalls unbeeinflusst blieb.

Für die Verabreichung von transdermale Östrogen in Kombination mit Progesteron liegen Studiendaten vor, die ultrasonographisch einen vasodilatatorischen Vorteil ausfindig machten [28]. Sanada et al. untersuchten darüber hinaus die Wirkung von oralen konjugierten equinen Östrogenen plus Progesteron über einen Zeitraum von 6 Monaten



und beobachteten eine Steigerung des brachialen Blutflusses, der bei Patientinnen mit Hypercholesterinämie deutlich höher ausfiel [73]. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte auch eine Studie an 105 gesunden postmenopausalen Frauen [52]. Für eine Kombinationstherapie von konjugierten equinen Östrogenen mit Progesteron sowie Lovastatin konnte plethysmographisch in einer kleineren Untersuchung an 24 postmenopausalen Frauen ein statistisch signifikanter Zuwachs der prozentualen Dilatation sowie der "Area under Curve" nachgewiesen werden [42].

Blumenthal und Gruppe untersuchten ebenfalls besagte Eigenschaften der Hormonersatztherapie an 20 Studienteilnehmerinnen, welche bereits eine kontinuierliche equine Hormonsubstitution erhielten [7]. Dabei konnten sie für diese im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patientinnen, die vor Studienbeginn nie eine Substitutionstherapie erhielten) koronarangiographisch keine günstigen Effekte nach akuter intravenöser Östradiolgabe feststellen. Offen bleibt allerdings wiederum, ob dieses Ergebnis auf eine bereits zuvor stattgefundenen Optimierung des Systems oder auf eine Toleranzentwicklung gegenüber dem Hormon zurückzuführen ist. Eine 2004 veröffentlichte Studie wies jedoch nach dreimonatiger konjugierter equiner Östrogen- und Progesterongabe keine Veränderung der myokardialen Durchblutung weder in Ruhe noch nach entsprechender Stimulation nach, so dass hier im Gegensatz zur obigen Studie eine zuvor stattgefundenen Optimierung ausgeschlossen werden kann [19].

Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann somit die Hypothese eines Langzeitbenefits der Hormonersatztherapie weder be- noch widerlegt werden, zumal keine Daten für nicht equine Hormone verfügbar sind. Limitiert werden die meisten der aufgezählten Studien zudem durch die geringen Teilnehmerzahlen sowie durch die schlechte Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der divergierenden Nachweismethoden (Ultraschonographisch, Plethysmographisch, Angiographisch).

### Lipide

Jensen erbrachte 1990 durch eine klinisch kontrollierte Studie den Nachweis eines veränderten Lipidprofils postmenopausaler Frauen [48]. Dieses zeichnet sich im Vergleich zur Prämenopause durch einen Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins sowie der Triglyceride aus. Gleichzeitig wird eine Absenkung des HDL-Cholesterinspiegels beobachtet, so dass insgesamt das kardiovaskuläre Risiko zunimmt.

Manson postulierte bereits 1994, dass Östrogene den LDL-Cholesterinspiegel im Serum um 10-15% senken bei gleichzeitiger Anhebung des HDL-Cholesterinspiegels [55]. Trotz eines bekannten antagonistischen Effektes der Gestagene erzielt auch die Kombination beider Hormone eine ähnlich günstige Veränderung der Lipidkonzentrationen. Für equine konjugierte Östrogene in Kombination mit Progesteron wird dies durch mehrere Anwendungsstudien, darunter die PEPI-, die HERS- sowie die WHI-Studie eindeutig belegt [17, 18, 47, 93, 95]. Für die transdermale Östrogenapplikation in Kombination mit Progesteron ist dieser Wirkungsnachweis ebenfalls erbracht [60].

Bedingt durch einen hepatischen first pass Effekt steigt die Konzentration der Triglyceride im Serum unter einer Therapie mit konjugierten equinen Östrogenen deutlich an. Auch Studien, die eine zusätzliche Gabe von Progesteron beinhalteten, notierten erhöhte Triglyceridkonzentrationen [17, 18, 42, 47, 93, 95]. Für die transdermale Östrogenapplikation ist jedoch aufgrund der Umgehung der hepatischen Passage eine 20% Senkung des Triglyceridspiegels beschrieben [60].

Statine bewirken innerhalb der Substanzklassen der reinen Lipidsenker die effektivste Reduktion der LDL- sowie der Gesamtcholesterinkonzentrationen. Gleichzeitig sind die HMG-CoA-Reduktasehemmer in der Lage, den HDL-Cholesterinspiegel anzuheben. Ferner wird die Konzentration der Triglyceride unter einer Statintherapie gesenkt [17, 18, 26, 42].

Infolgedessen zeigt sich die Kombination aus Statin und konjugierten equinen Östrogenen mit Progesteron statistisch signifikant überlegen gegenüber den jeweiligen Einzeltherapien hinsichtlich des Gesamt- sowie des LDL-Cholesterins. Zusätzlich wurde die Konzentration der Triglyceride in verschiedenen Anwendungsstudien günstig beeinflusst [17, 18, 42].

Doch nicht nur die Gesamtkonzentration des LDL-Cholesterins erwies sich in den letzten Jahren als kardiovaskulärer Risikofaktor, auch der Oxygenierungszustand dieser Cholesterinfraktion ist mit für die Atherogenität verantwortlich. Oxidiertes LDL-Cholesterin wird von der Gefäßwand aufgenommen und ist nachfolgend in allen Stadien der Atherosklerose zu finden. Es stimuliert unter anderem Monozyten zur Freisetzung von Interleukin-1, welches wiederum glatte Muskelzellen zur Proliferation anregt. Außerdem verhindert oxidiertes LDL-Cholesterin die Freisetzung des vasodilatatorisch wirkenden NOs [72].

Durch den antioxidativen Effekt, der sowohl für Statine als auch für Östrogene nachgewiesen ist, kann eine Oxidation des LDL-Cholesterins verhindert werden [26, 89]. Hier setzt somit ein weiteres Wirkungsprinzip einer kombinierten Therapie der beiden Substanzen an.

Als weiterer unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor wird gegenwärtig Lipoprotein (a) betrachtet [77]. Während Statine keine Beeinflussung der Lipoprotein (a)-konzentration bewirken, kann durch eine Behandlung mit konjugierten equinen Östrogenen plus Progesteron eine nachhaltige Verringerung erzielt werden, wie Studien zur Primär- und zur Sekundärprophylaxe einer KHK aufzeigten [17, 18, 21].

### Gefäßfunktionsparameter

In den Wänden der Blutgefäße befinden sich glatte Muskelzellen. Diese reagieren unterschiedlich auf verschiedene chemotaktische Substanzen. Anhand von Zellkulturen und Tiermodellen forschen gegenwärtig verschiedene Arbeitsgruppen an der Aufklärung des genauen Wirkmechanismus. Als Vasokonstriktor konnte hierbei Thromboxan identifiziert werden; eine chemotaktisch aktive Substanz, die praktisch überall im Körper gebildet wird. Vasodilatatorisch wirken Prostacyclin, das von glatten Muskelzellen gebildet wird sowie Stickstoffmonoxid (NO). Letzteres wird von Endothelzellen produziert und deshalb auch EDRF (Endothelium derived relaxant factor) genannt. NO führt über eine cGMP vermittelte Hyperpolarisation sowie über eine Absenkung des intrazellulären Calciums zu einer nachfolgenden Gefäßerweiterung [40]. Das erst in den 90er Jahren entdeckte Urodilatin, welches eine ähnliche Struktur wie ANP aufweist, scheint lediglich auf renaler Ebene exprimiert zu werden und dort vasokonstriktorisches Effekten entgegenzuwirken [76].

Die Wirkung des ebenfalls vasoaktiven Gefäßparameters Serotonin ist abhängig vom Zustand des Endothels: bei intaktem Endothel überwiegen vasodilatative, bei Endothelschädigungen vasokonstriktorisches Effekte [31]. Generell scheinen in der Prämenopause höhere Serotoninspiegel vorzuliegen als bei postmenopausalen Frauen [32]. Für die transdermale als auch für die orale Monotherapie mit Östrogenen konnte anhand der Urinausscheidung der Marker Prostacyclin, Thromboxan, cGMP sowie Serotonin ein überwiegend vasodilatatorischer Effekt nachgewiesen werden [62, 82]. Für die

Kombination mit einem Gestagen ergaben sich in einer Folgestudie laborchemisch keine relevanten Unterschiede gegenüber der Östrogenmonotherapie [61].

Foidart et al. bestätigten diese Beobachtungen für eine transdermale Östrogenmonotherapie nur teilweise. Zwar wiesen auch sie einen Anstieg des Prostaglandins nach, jedoch verzeichneten sie keinen Abfall der Thromboxankonzentration [23].

Für cGMP, das als indirekter Marker für das nur schwer zu messende NO bestimmt wird, sowie für Serotonin zeigen nahezu alle Studien einen tendenziellen oder aber einen statistisch signifikanten Anstieg der Konzentration durch die Hormonsubstitution auf [62, 63].

Für eine Therapie mit Statinen liegen meinem Kenntnisstand zufolge momentan keine Daten bezüglich einer Beeinflussung dieser vasoaktiven Marker vor.

### Zelladhäsionsmoleküle

Zelladhäsionsmoleküle sowie Entzündungsparameter sind maßgeblich an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt [71]. Der Effekt einer Hormonsubstitutionstherapie auf diese kardiovaskulären Risikofaktoren scheint nicht einheitlich auszufallen:

Die norwegische Forschungsgruppe um Eilertsen konnte durch die orale Gabe einer reinen Östrogenmonotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Adhäsionsmoleküls VCAM bei 118 postmenopausalen Frauen mit nachgewiesener KHK erreichen, nicht jedoch für P-Selectin. Die transdermale Applikation führte hingegen zu einer statistisch signifikanten Reduktion beider Serumparameter [20]. Goudev et al. verzeichneten bei gesunden Frauen für die Kombination von oralen Östrogenen und Gestagenen eine statistisch signifikante Absenkung folgender Konzentrationen: ICAM, VCAM sowie P-Selectin [33].

Scarabin, wie auch Guzik-Salobir konnten diese Senkung des ICAM- spiegels gleichfalls nachweisen jedoch nur für die orale Gabe einer kombinierten Hormonsubstitutionstherapie und nicht für die transdermale Anwendungsform [37, 75].

Eine kombinierte Therapie aus Simvastatin und konjugierten equinen Östrogenen plus Progesteron konnte gegenüber der reinen Hormonsubstitutionstherapie bei Patientinnen mit koronarer Herzerkrankung keine Veränderungen hinsichtlich des ICAM- spiegels erzielen [74]. Die Wirkungen einer Statinmonotherapie bleibt momentan ungeklärt. Für die fehlende Beeinflussbarkeit sprechen die Studien von Rosenson und Jilma, während

hingegen Rezaie-Majd sowie Cominacini an der These eines günstigen Effektes aufgrund ihrer Untersuchungen festhalten [13, 50, 65, 70].

MCP ist der Substanzklasse der Chemokine zugehörig und wird in großen Mengen vor allem in makrophagenreichen atherosklerotischen Plaques exprimiert. Dort ist es für die Chemotaxis der Monocyten verantwortlich. Die MCP-Synthese wird durch Hypercholesterinämie, oxidiertes LDL-Cholesterin, verschiedene Cytokine sowie durch am Endothel wirkende Scherkräfte hochreguliert. Für den Parameter MCP ist eine statistisch signifikante Reduktion sowohl für eine transdermale als auch für eine orale Östrogen/Progesterontherapie bekannt [53, 85]. Zahlreiche in vitro-Studien belegen für verschiedene Statinarten einen MCP-senkenden Effekt, während es für klinische Anwendungsstudien beim Menschen kontroverse Studienergebnisse gibt [41].

Limitiert werden die meisten Studien, welche die Wirkung auf Zelladhäsionsmoleküle/Entzündungsparameter untersuchten, durch eine geringe Teilnehmerzahl, kurze Studienlaufzeiten sowie die oftmals fehlende Compliancekontrolle.

### Homocystein

Eine erhöhte Konzentration von Homocystein ist mit einer Zunahme des kardiovaskulären Risikos assoziiert [67]. Die PEPI-Studie postuliert ebenso wie eine türkische Studie eine Absenkung des Homocysteinspiegels durch die Hormonsubstitutionstherapie. Gegenwärtig liegen jedoch keine Studien vor, die den Effekt einer Primärprophylaxe näher beleuchten.

## **5.2. Bewertung der eigenen Ergebnisse**

### **5.2.1 Patientenkollektiv**

Der Einschluss der Teilnehmerinnen erfolgte nach stationären sowie ambulanten Aufenthalten in der Medizinischen Klinik der Universität Ulm. Sämtliche Teilnehmerinnen wiesen eine angiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung auf.

Um einen möglichst genauen Datenvergleich zu erhalten, wurden vorgefertigte standardisierte Studienprotokollbögen zur Datenerhebung verwendet. Voraussetzung für die exakte Datenanalyse sind jedoch neben der genauen Dokumentation auch die wahrheitsgetreue Angaben der einzelnen Patientinnen zur Eigenanamnese.

Diese stellte sich besonders im Bereich der gynäkologischen Anamnese bezüglich Angaben zum exakten Eintritt der Menarche bzw. der Menopause teilweise schwierig dar. Ebenso muss bei der Auswertung der Postmenopausalsymptome mit Fehlern gerechnet werden, da Angaben zu diesen teils sehr intimen Themen immer mit einer gewissen Scham und daraus resultierenden Falschaussagen verbunden sein können.

Eine weitere Fehlerquelle bei der Durchführung von klinischen Anwendungsstudien stellt die fehlende Compliance der Patienten dar. Die Einnahme der Hormonsubstitution konnte in dieser Studie durch entsprechende FSH- sowie Östrogenspiegel kontrolliert werden. Für die tägliche Einnahme der Statintherapie ist nur der indirekte Hinweis der Absenkung des Cholesterinspiegels heranzuziehen, wobei keine Rückschlüsse vom Ausmaß der Reduktion auf die Compliance gezogen werden können.

Fehlende Compliance mit unregelmäßiger und unsachgemäßer Medikationseinnahme führte bei zwei Patientinnen zum vorzeitigen Ausschluss.

Limitiert wird die Aussagekraft der Studie durch die geringe Teilnehmerzahl, infolge derer sämtliche Ergebnisse eher als tendenzielle Entwicklung betrachtet werden müssen.

### **5.2.2. Methodik**

Das in dieser Studie verwendete Studiendesign erlaubte einen Vergleich der beiden Therapieformen und erfüllt die Voraussetzung einer klinischen Anwendungsstudie.

Störfaktoren sind jedoch nicht völlig auszuschließen. Auch in randomisierten Studien erfolgt eine gewisse Selbstselektion durch die freiwillige Teilnahme der Patienten. Es ist zu bedenken, dass freiwillige Studienteilnehmer möglicherweise ein stärker ausgebildetes

Gesundheitsbewusstsein aufweisen als Patienten, die sich gegen eine Studienteilnahme entscheiden. Unklar bleibt darüber hinaus, in welchem Ausmaß der Placeboeffekt die Resultate dieser Studie beeinflusst.

Die Motivation sowie der persönliche Ehrgeiz der einzelnen Patientinnen ist ein Faktor, der die Ergebnisse nicht unwesentlich mitbestimmt. Die von vielen Frauen angestrebte Gewichtsabnahme, das Ausmaß der sportlichen Betätigung, mögliche diätetische Maßnahmen erzielen ihrerseits ebenfalls Veränderungen einzelner untersuchter Parameter, darunter auch Veränderungen des Lipidprofils.

Die jeweilige Begleitmedikation übt ebenso entsprechende Einflüsse und Interaktionen auf die Studienmedikation, deren Resorption, Metabolismus sowie Elimination aus. Änderungen dieser Co-Medikation wurden zwar selten vorgenommen, dennoch ist auch für sie eine Wechselwirkung zu postulieren.

Für die Auswertung der Postmenopausalsymptome ist zu beachten, dass bei Datenerhebungen mit skalierten Antwortmöglichkeiten immer eine gewisse Tendenz zur Mitte festzustellen ist.

Bezüglich der plethysmographischen Messung der reaktiven Ischämie ist anzumerken, dass dieses Messsystem äußerst empfindlich auf kleinste Änderungen hinsichtlich der Messapparatur reagiert. Beispielsweise beeinflusst die exakte Lagerung der Unterarme sowie die Höhe der angebrachten Dehnungsmessfühler nicht unwesentlich das spätere Ausmaß sowie das Kurvenprofil der reaktiven Ischämie.

Da die Analyse einiger Parameter dieser Studie im Zentrallabor in Tübingen stattfand, ist der vorherigen Aufbereitung mittels Zentrifugation, der anschließenden Lagerung sowie dem Probentransport ebenfalls besondere Beachtung zu schenken.

Abweichende Langzeiteffekte sind aufgrund der eher kurzen Studiendauer von 3 Monaten je Patientin nicht auszuschließen.

### **5.2.3. Ergebnisse**

Das Ziel einer kombinierten Statin-Östrogen/Progesterontherapie bei Patientinnen mit bekannter KHK sollte eine Reduktion des koronaren Risikos sein. Weil für diese Studie jedoch nicht die Erhebung der Inzidenz neu auftretender akuter koronarer Syndrome als Endzielpunkt gewählt wurde, kann eine Einschätzung des Risikos nur indirekt durch die Beeinflussung der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgen.

## Lipidwerte

Hinsichtlich der Lipidwerte zeigte sich die kombinierte Local-Merigestherapie im Ausmaß der Reduktion des Gesamtcholesterins sowie des LDL-Cholesterins der reinen Statinmonotherapie deutlich überlegen ( $p_2$  von 0,0003 bzw. 0,0014). Dies korreliert mit ähnlichen Ergebnissen für eine kombinierte Therapie von Simvastatin mit equinen Östrogenen/Progesteron [18]. Bezüglich des HDL-Cholesterins ist erstaunlicherweise weder für die reine Statinmonotherapie noch für die Kombinationsbehandlung nach 3-monatiger Applikation eine Konzentrationssteigerung nachweisbar. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen Studienresultaten, die bereits nach 8-wöchiger Gabe von Simvastatin als auch von equinen Östrogenen/Progesteron eine Steigerung verzeichneten [17, 18].

Der Triglyceridspiegel erfuhr unter der Local und Merigestbehandlung hinsichtlich des Mittelwertes als auch des Medians eine Reduktion. Diese erweist sich jedoch nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten als statistisch nicht signifikant. Ursächlich für den starken Abfall des Mittelwertes dieser Gruppe ist vor allem die Reduktion der Triglyceridkonzentrationen der Patientinnen Nummer 3 und 4. Anzumerken bleibt jedoch weiter, dass bei der Betrachtung des Mittelwertes als auch des Medians in Phase II für die Localgruppe nach bereits erfolgter Reduktion ein erneuter Anstieg der Triglyceride zu beobachten ist, während hingegen Gruppe 2 einen kontinuierlichen Abfall beider Werte aufweist. Dieses Ergebnis ist zweifach überraschend. Zum Einen, da Studien mit Verwendung oraler equiner Östrogene in Kombination mit Gestagenen zumeist einen Anstieg der Triglyceride verzeichneten, zum anderen, da für Statine bereits für eine Studiendauer von 8 Wochen eine Reduktion der Triglyceride beschrieben ist [17, 18].

Für Lipoprotein (a) ließ sich im Gruppenvergleich für die Studienphase I eine statistisch signifikante Veränderung durch die kombinierte Therapie erzielen ( $p = 0,0344$ ). Nach einem Studienzeitraum von 12 Wochen ist diese signifikante Reduktion jedoch nicht mehr nachweisbar, die Konzentrationen nähern sich sogar dem ursprünglichen Ausgangswert wieder an. Diese Beobachtung ist insofern bemerkenswert, als dass ähnliche Vergleichsstudien sowohl für kürzere als auch für längere Anwendungszeiträume eine anhaltende Reduktion erzielen konnten [17, 18, 21]. Die Behandlungsgruppe 1 unterliegt keinen größeren Veränderungen der Lipoprotein (a)-konzentration, so dass ein möglicher antagonistischer Effekt des Statins auch im Hinblick auf andere Forschungsergebnisse ausgeschlossen werden kann [26].



### Gefäßfunktionsparameter

Der direkte Vergleich der chemotaktisch aktiven Substanzen ergab keine signifikanten Veränderungen. Für cGMP kann ein tendenzieller Anstieg innerhalb der Local plus Merigestgruppe in Phase I beobachtet werden, der mit einem p1 von 0,1 knapp die statistische Signifikanzgrenze verfehlt. Im weiteren Studienverlauf zeigte der cGMP-spiegel jedoch eine Umkehrtendenz. Eine mögliche Toleranzentwicklung könnte hierfür ursächlich sein.

Auch die Prostaglandinkonzentrationen manifestieren in der Gruppe 2 unter der Studienmedikation einen nur leichten Anstieg des Medians und des Mittelwertes. Die entsprechenden Thromboxanspiegel konnten durch die Kombinationstherapie nicht wesentlich gegenüber den Ursprungswerten verändert werden. Für die reine Statintherapie könnte man zwar einen Abfall implizieren, dieser ist jedoch nahezu ausschließlich auf zwei Ausreißer bei Visite II zurückzuführen.

Die im Urin gemessenen Urodilatin- sowie Serotoninkonzentrationen der Local plus Merigestgruppe weisen ebenfalls eine leichte Erhöhung des Mittelwertes sowie des Medians auf. Allerdings führte diese weder im "between group" noch im "within group" Vergleich zu einem statistisch signifikanten Ergebnis.

Während Studien mit einer ähnlich großen Teilnehmerzahl eine eindeutige östrogeninduzierte Vasodilatation nachwiesen, ist dieser Effekt für natürliche Östrogene in Kombination mit einem Progesteron sowie einem Statin in dieser Arbeit lediglich tendenziell implizierbar. Für eine entsprechende günstige Beeinflussung der untersuchten vasoaktiven Substanzen seitens des Statins Local gibt es ebenfalls keinen Beleg.

### Zelladhäsionsmoleküle

Die Konzentrationen der Zelladhäsionsmoleküle P-Selectin und ICAM verringerten sich im Studienverlauf bei beiden Gruppen ohne jedoch eine statistisch signifikante Abnahme aufzuweisen. Lediglich für den Entzündungsparameter MCP zeigte sich im "Per Protocoll" Ansatz für die Phase I der Local plus Merigestgruppe eine signifikante Abnahme gegenüber der Statinmonotherapie. Diese ist jedoch gegen Ende der Studienmedikation nicht mehr nachweisbar. Ein eindeutiger Beleg für die Hypothese einer Statin oder Östrogen induzierten Verbesserung des MCP-spiegels konnte somit nicht gefunden

werden, zumal über die weitere Entwicklung unter fortdauernd gegebener Studienmedikation nur spekuliert werden kann.

Zusammenfassend wurden weder durch die Statinmonotherapie noch durch die kombinierte Behandlung wesentliche Veränderungen der Adhäsions- sowie der Entzündungsparameter erreicht.

### Homocystein

Im Gegensatz zur überwiegenden Datenlage anderer Hormonsubstitutionsstudien konnte in der vorliegenden Untersuchung zwar eine Verringerung, jedoch keine statistisch signifikante Abnahme des kardiovaskulären Risikofaktors Homocystein beobachtet werden. Ob dies auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist, erscheint aufgrund des Homocysteing Gesamtverlaufs eher unwahrscheinlich. Auch ein möglicher antagonistischer Statineffekt ist angesichts der Entwicklung innerhalb der Localgruppe anzuzweifeln.

### Reaktive Ischämie

Die Messergebnisse bezüglich der reaktiven Ischämie fielen sowohl für den “first flow“- als auch für den “peak flow“ beider Gruppen sehr inhomogen sowie statistisch nicht signifikant aus. Somit wurde kein Beleg für die vielfach postulierte These einer generellen hormoninduzierten Vasodilatation gefunden. Auch für die Substanzklasse der Statine wäre aufgrund der positiven Beeinflussung verschiedenster atherosklerosefördernder Parameter eine Verbesserung der Blutflusswerte denkbar. Diese Überlegung konnte jedoch bei mitunter recht divergierenden Entwicklungen der Mittelwerte sowie Mediane zumindest für diese Arbeit nicht bestätigt werden. Da sämtliche plethysmographischen Untersuchungen stets von der selben Person unter oben beschriebenen standardisierten Bedingungen vorgenommen wurden, sind größere Messfehler auszuschließen. Eine Limitation erfährt dieses Ergebnis sicherlich durch die eingeschränkte Übertragbarkeit der durch plethysmographische Messungen bestimmten brachialen arteriellen Durchblutungssituation auf die tatsächlichen koronaren Blutflussverhältnisse. Eine plethysmographisch ausbleibende Steigerung der reaktiven Ischämie kann demzufolge nicht mit einer unveränderten myokardialen Durchblutung gleichgesetzt werden. Nachdem in der Vergangenheit jedoch einige weitere Studien für equine konjugierte Östrogene koronarangiographisch ebenfalls keine Verbesserung des Blutflusses beobachteten, ist ein

ausbleibender vasodilatatorischer Effekt natürlicher Östrogene auch aufgrund des nur geringen Anstiegs der vasoaktiven Marker im Urin durchaus möglich [7]. Zur weiteren eindeutigen Klärung wäre jedoch die angiographische Untersuchung einer größeren Studienpopulation notwendig.

### Postmenopausalsymptome

Sekundär erfolgte in dieser Studie auch eine Analyse der aufgeführten Postmenopausalsymptome hinsichtlich möglicher Veränderungen unter der Hormonsubstitution. Hierbei konnte in Gruppe 2 eine leichte Linderung der Hitzewallungen sowie der Schlafstörungen festgestellt werden. Die Auswertung der übrigen psychovegetativen Parameter ergab interessanterweise auch bei einigen Patientinnen der Localgruppe eine Verbesserung der Symptome, so dass ein gewisser Placeboeffekt nicht ausgeschlossen werden kann. Urologische und vaginale Symptome wurden durch die 12- wöchige Hormonsubstitution nicht wesentlich beeinflusst.

Insgesamt bleibt anzumerken, dass die Stichprobengröße dieser Arbeit relativ klein ist. Daher gestaltet es sich nicht einfach, signifikante Unterschiede und damit stichhaltige Folgerungen zu erzielen. Für einzelne Parameter konnte dies dennoch erreicht werden. Die Änderungen der Lipidkonzentrationen stehen im Wesentlichen (bis auf die Entwicklung der Triglyceride sowie des HDL-Cholesterins) im Einklang mit den Forschungsergebnissen verschiedener bereits erwähnter Studien. Vasoaktive Marker zeigen eine geringe vasodilatative Tendenz auf. Diese wirkte sich jedoch nicht auf die entsprechenden Blutflusskurven unter reaktiver Ischämie aus. Chemotaktisch aktive Substanzen wurden ebenfalls mäßig verringert. Für eine nachhaltige Beeinflussung der Homocysteinkonzentration durch eine Substitution natürlicher Östrogene konnte in dieser Untersuchung kein Beleg gefunden werden. Hitzewallungen und Schlafstörungen konnten durch die Substitutionstherapie besser gemildert werden als die übrigen untersuchten Symptome.

In der Zusammenschau aller Parameter ergibt sich keine generelle Wirkungsabweichung für das untersuchte oral applizierte Estradiolvalerat in Kombination mit Progesteron und Fluvastatin zu bereits bekannten Studien, welche als Estradiolersatz konjugierte equine

Östrogene oder aber natürliche transdermale Östrogene wählen. Bestimmte, Östrogenen zugeschriebene Veränderungen besonders hinsichtlich des Lipidprofils konnten bestätigt werden. Andere Parameter zeigten nur eine tendenzielle nicht signifikante Veränderung auf, welche bei der geringen Studienteilnehmerzahl natürlich auch zufallsbedingt erscheinen können. Teilweise werden diese Tendenzen jedoch durch Beobachtungen anderer Forschergruppen und deren Studienresultate gestützt.

Die vorliegende Arbeit nimmt keine Untersuchung einer Dosis-Wirkungs-Korrelation für die verwendeten Östrogene vor. Eine Substitutionstherapie mit höheren Östrogendosierungen könnte möglicherweise höhere Serumöstrogenkonzentrationen bewirken und damit nachfolgend größere Veränderungen der Parameter erzielen. Anzumerken bleibt hier jedoch, dass die von uns gewählte Dosierung der Standarddosierung entspricht und durchweg Östradiolkonzentrationen im Normalbereich prämenopausaler Frauen erreicht. Da Patientinnen mit prämenopausal erhöhten Östradiolspiegeln (wie etwa Multigraviden) in den meisten retrospektiven Studien kein größerer Benefit hinsichtlich des koronaren Risikos zugeordnet wurde [4], kann nachfolgend auch entsprechenden Hormonersatztherapien in höheren Dosierungen nicht automatisch ein größerer Nutzen beigemessen werden.

Limitiert wird diese Aussage jedoch dadurch, dass besagte Studien selten Störfaktoren wie etwa den sozialen Status berücksichtigen.

Des Weiteren wird in der vorliegenden Arbeit keine Aussage über die Signifikanz der Wirksamkeit der einzelnen Behandlungsformen getroffen, da sie nicht mit einer Placebogruppe verglichen werden. Der "between group" Vergleich dient zur Einschätzung des Ausmaßes der erzielten Veränderungen durch die beiden verschiedenen Therapieformen, während der "within group" Vergleich letztlich die Effekte der Behandlungsdauer innerhalb der jeweiligen Gruppe wertet.

#### Abschließende Bemerkung – Ausblick

Sehr schwierig einzuordnen ist des Weiteren die Frage, in welchem Ausmaß die in dieser Arbeit erzielten Veränderungen der kardiovaskulären Risikofaktoren letztlich zur Verminderung des kardiovaskulären Risikos beitragen. Auch die HERS- sowie die WHI-Studie, weisen günstige Veränderungen einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren auf. Exemplarisch ist hierfür der günstige Effekt auf das veränderte Lipidprofil

postmenopausaler Frauen zu nennen. Dennoch wurde bekanntlich kein Beleg dahingehend gefunden, dass postmenopausale Frauen durch eine Hormonsubstitution den Schutz prämenopausaler Frauen hinsichtlich des koronaren Risikos wiedererlangen können. Da bislang nicht abschließend geklärt ist, welche Faktoren hierfür verantwortlich sind, kann auch für die vorliegende Studie trotz der Untersuchung verschiedenster Parameter keine definitive Aussage bezüglich einer möglichen Reduktion des koronaren Risikos getroffen werden, wenngleich die Analyse der Laborparameter eine günstige Veränderung nahe legt. Letztendlich bedarf es einer groß angelegten Studie zur Sekundär- bzw. Primärprävention natürlicher nicht equiner Östrogene in Kombination mit Progesteron bei postmenopausalen Frauen. Dabei müsste der zu untersuchende Endzielparameter das Auftreten eines akuten koronaren Syndroms darstellen. Andernfalls könnte auch koronarangiographisch die Auswirkung auf atherosklerotischen Veränderungen ausfindig gemacht werden.

Zu den Ergebnisse der HERS-, WHI- und WISDOM-Studie bleibt abschließend anzumerken, dass sie - abgesehen von der in Deutschland unüblichen Form der Substitution equiner konjugierter Östrogene- auch aufgrund des durchschnittlichen Alters der Studienteilnehmerinnen sowie des im Verhältnis zum Eintritt der Menopause sehr späten Beginns der Hormonsubstitution nicht auf postmenopausale Frauen im Allgemeinen extrapoliert werden können. Beispielsweise lag das Durchschnittsalter der Probandinnen der WHI-Studie bei 63 Jahren [95]. In den Beobachtungsstudien, die eine kardioprotektive Wirkungen der Hormonsubstitution ergaben, waren die Teilnehmerinnen wesentlich jünger, wie am Durchschnittsalter der Nurses' Health Studie von 57 Jahren exemplarisch gezeigt werden kann [81]. Es mehren sich die Hinweise, dass ein früher Beginn der Hormonsubstitution unmittelbar nach Eintreten der Menopause durchaus mit einer Reduktion des koronaren Risikos einhergeht. Untermuert wird diese These durch eine im Tiermodell nachgewiesene ca. 70% geringere Koronaratherosklerose bei Affen nach Östrogensubstitution mit Beginn der Menopause verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe [11]. Wurde hingegen die Substitution nur zwei Jahre später begonnen, ließ sich kein antiatherosklerotischer Effekt erzielen. In einer 2003 veröffentlichten Studie von Akhrass et al. wurde bei 2213 postmenopausalen Frauen das Ausmaß der Koronararterienkalzifikation computertomographisch bestimmt [2]. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen betrug 59 Jahre, bei einer mittleren Einnahmedauer der Hormonersatztherapie von neun Jahren. Auch hier zeigte sich die Substitution konjugierter equiner Östrogene bei jüngeren postmenopausalen Frauen signifikant mit einer

Verringerung der Koronararterienkalzifikation assoziiert. Die WHI–Unterstudie, die bei hysterektomierten Patientinnen eine Östrogenmonotherapie vornahm, bestätigte ebenfalls eine signifikant geringere Kalzifikation der Koronararterien bei jüngeren Patientinnen im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe [56]. Weitere Aufschlüsse hinsichtlich eines kardioprotektiven Effektes bei frühzeitiger Hormonsubstitution postmenopausaler Frauen werden von der KEEPS- sowie ELITE-Studie erwartet, deren Analysen im Jahr 2009 bzw. 2010 vorliegen werden [39, 46].

Wie tierexperimentell aufgewiesen, beruht der postulierte primärprophylaktische Effekt bei jüngeren postmenopausalen Patientinnen am ehesten auf der antiproliferativen sowie antioxidativen Wirkung von Östrogenen [86, 88]. Diese Wirkung scheint jedoch bei Vorliegen eines alterierten dysfunktionalen Endothels (wie bei älteren Patientinnen anzunehmen) nicht mehr gegeben zu sein. Die Gründe des Scheiterns könnten unter anderem auf einem veränderten Rezeptorenverhalten des alterierten Endothels beruhen.

In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl keine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Alters oder aber bereits vorausgehender Hormonsubstitution vorgenommen. Somit können divergierende Effekte von nicht equinen nicht konjugierten Östrogenen für unterschiedliche Untergruppen nicht belegt bzw. ausgeschlossen werden.

In Zusammenschau aller vorliegenden Studiendaten ist daher schlussfolgernd anzumerken, dass neben zusätzlichen primär- und sekundärprophylaktischen Beobachtungsstudien mit divergierenden Östrogen/Progesteronsubstitutionsformen, die weitere Grundlagenforschung hinsichtlich der komplexen Wirkungsweise sowohl endogener als auch exogener weiblicher Hormone und deren endothelialer Rezeptoren von entscheidender Bedeutung zur Klärung der generellen Wirkung wie auch des Nutzens der Hormonersatztherapie sein wird.

## **6.0 Zusammenfassung**

Prämenopausale Frauen erfahren durch endogen produzierte Östrogene eine kardiale Schutzwirkung. Einige Wirkmechanismen, die den Prozess der Atheroskleroseentwicklung beeinflussen, konnten durch verschiedenste in vitro- als auch in vivo-Studien aufgeklärt werden. Die Hormonsubstitutionstherapie mit equinen konjugierten Östrogenen in Kombination mit Progesteron erzielte zwar einige der für endogene Hormone nachgewiesenen günstigen Veränderungen hinsichtlich der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, dennoch konnte in großen kontrollierten Anwendungsstudien keine Abnahme des koronaren Risikos verzeichnet werden.

Dies impliziert, dass eine vollständige Transparenz der komplexen Wirkungsstruktur sowohl endogener als auch exogener Östrogene kombiniert mit Progesteron derzeit noch nicht vorliegt. Die oftmals geäußerte These, das Scheitern der Hormonsubstitutionsbehandlung sei auf antagonistische Effekte der Gestagenkomponente zurückzuführen, ist aufgrund diverser Studien anzuzweifeln.

Für natürliche nicht equine Östrogene in Kombination mit Progesteron liegen momentan nur sehr wenige Arbeiten mit zudem unterschiedlichen Applikationsformen hinsichtlich der Beeinflussung dieser kardiovaskulären Risikofaktoren vor.

Der Substanzklasse der Statine kommt durch die recht ähnliche günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren - bei geringeren Nebenwirkungen und nachgewiesener Reduktion des koronaren Risikos - eine bedeutende Rolle in der Sekundärprophylaxe der Koronaren Herzerkrankung zu.

Die vorliegende Arbeit untersuchte daher die Wirkung einer oralen Hormonersatztherapie, bestehend aus Estradiolvalerat (einem natürlichen Östrogen) sowie dem Gestagen Norethisteron, kombiniert mit dem Hydroxy-Methylglutaryl-CoA-Hemmer Fluvastatin. Als zu untersuchender Endzielparameter wurde zusätzlich zu den bekannten Risikofaktoren auch die Messung der reaktiven Ischämie gewählt, um so die unmittelbaren klinischen Auswirkungen dieses Therapieansatzes nichtinvasiv überprüfen zu können. Die Studienpopulation bestand aus 20 postmenopausalen Frauen mit bekannter Koronarer Herzerkrankung. Die Vergleichsgruppe erhielt eine Statinmonotherapie.

Zur Einschätzung der Wirkung auf das koronare Risiko wurden Lipidparameter, vasoaktive Marker im Urin, sowie chemotaktisch aktive Substanzen untersucht. Diese zeigen eine tendenzielle günstige Veränderung auf, die für die Verringerung der Gesamt- sowie der LDL (Low Density Lipoprotein)-Cholesterinfraktion sogar signifikant gegenüber

einer reinen Statinmonotherapie ausfallen. Diese Auswirkungen spiegelten sich jedoch nicht in der Messung der reaktiven Ischämie an den Unterarmgefäßen wieder.

Erfahrungen aus der HERS (The Heart and Estrogen/Progesteron Replacement Study)- sowie der WHI (The Women's Health Initiative)-Studie legen nahe, dass selbst eine günstige Veränderung einzelner Parameter durch eine Hormonsubstitutionstherapie nicht mit dem erwarteten generellen Abfall der Inzidenz der kardialen Endpunkte, wie Myokardinfarkt bzw. kardialer Tod einhergehen. Bislang liegen keine stichhaltigen Erklärungen für das Scheitern der equinen Östrogene vor. Auch für die Substitution natürlicher Östrogene in Kombination mit Progesteron kann ohne größere Anwendungsstudien zur möglichen Primär-/Sekundärprophylaxe keine Aussage bezüglich einer Reduktion des koronaren Risikos getroffen werden. Der in dieser Arbeit untersuchte Ansatz einer kombinierten Hormon-/Statinbehandlung sollte somit ebenfalls nur eingeschränkt hinsichtlich seiner Reduktion des koronaren Risikos interpretiert werden.



## **7.0 Literaturverzeichnis**

1. 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* 17: 217-221 (1997)
2. Akhrass F, Evans AT, Wang Y, Rich S, Kannan CR, Fogelfeld L, Mazzone T: Hormone Replacement Therapy is associated with less coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5611-5614 (2003)
3. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B, Schenken R, Johnson SR: Women's Health Initiative Investigators: Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 105 (5 Pt.1): 1063-1073 (2005)
4. Barrett-Connor E, Bush TL: Estrogen and Coronary Heart Disease in Women. *J Amer Med Ass* 265: 1861-1867 (1991)
5. Barrett-Connor E: The sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 95: 252-264 (1997)
6. Barrett-Connor E, Stuenkel C: Hormones and Heart Disease in Women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study in Perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1848-1853 (1999)
7. Blumenthal RS, Brinker JA, Resar JR, Gloth ST, Zacur HA, Coombs V, Gerstenlith G, Reis SE: Long-term estrogen therapy abolishes acute estrogen-induced coronary flow augmentation in postmenopausal women. *Am Heart J* 133: 323-328 (1997)
8. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ: Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 87: 1781-1791 (1993)
9. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Crique MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM: Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 75: 1102-1109 (1987)
10. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Brigerson L: Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 92: 722-727 (1998)

11. Clarkson TB: The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil* 47: 61-68 (2002)
12. Clarkson TB, Cline JM, Williams JK, Anthony MS: Gonadal hormone substitutes: effects on the cardiovascular system. *Osteoporos Int* 7 (Suppl.1): 43-51 (1997)
13. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB, Pastorino AM, Lo Cascio V: Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radical Biol Med* 22: 117-127 (1997)
14. Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Initial Findings leading to modifications of its research protocol. *J Amer Med Ass* 214: 1303-1313 (1970)
15. McCrohon JA, Nakhla S, Jessup W, Stanley KK, Celermajer DS: Estrogen and progesterone reduce lipid accumulation in human monocyte-derived macrophages: a sex specific effect. *Circulation* 100: 2319-2325 (1999)
16. Cushman M, Legault C, Barrett Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP: Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* 100: 717-722 (1999)
17. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR: Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337: 595-601 (1997)
18. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR: Concurrent use of simvastatin and estrogen-progestin therapy compared with each therapy alone for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Climacteric* 2: 181-188 (1999)
19. Duvernoy C, Martin J, Briesmiester K, Bargardi A, Muzik O, Mosca L: Myocardial blood flow and flow reserve in response to hormone therapy in postmenopausal women with risk factors for coronary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2783-2788 (2004)
20. Eilertsen AL, Høibraaten E, Os I, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM: The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas* 52: 111-118 (2005)
21. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilauskas C, Sherwin R, Schrott H, Bush TL: Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein (a)

- concentration. PEPI investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation* 97: 979-986 (1998)
22. Fantl JA, Cardozo LA, McClish DK and the Hormones and the Urogenital Therapy Committee: Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Homones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 83: 112-118 (1994)
  23. Foidart JM, Dombrowicz N, de Lignieres B: Percutaneous administration of 17 $\beta$ -estradiol and oral administration of Premarin have different effects on urinary excretion of prostacyclin metabolites and serum high-density lipoproteins. 6. International Congress Menopause: Bangkok, Abstract No.215 (1990)
  24. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (First of two parts). *N Engl J Med* 326: 242-250 (1992)
  25. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Second of two parts). *N Engl J Med* 326: 310-318 (1992)
  26. Gaw A, Packard CJ, Shepherd J (eds.): *Statins: The HMG CoA reductase inhibitors in perspectives*. London: Martin Dunitz: 1-114 (2000)
  27. Gaziano JM, Manson JE, Ridker PM: Primary and secondary prevention of coronary heart disease. In: Braunwald E (ed): *Heart disease: A textbook of cardiovascular disease*. 4(th) Edition. Philadelphia: WB Saunders Company: 1010-1065 (2001)
  28. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA: Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 98: 1158-1163 (1998)
  29. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd: Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 90: 786-791 (1994)
  30. Glendy RT, Levine SA, White PD: Coronary disease in youth: comparison of 100 patients under 40 with 300 persons past 80. *J Amer Med Ass* 109: 1775-1778 (1937)
  31. Golino P, Piscione F, Willerson JT, Cappelli-Bigazzi M, Focaccio A, Villari B, Indolfi E, Russolillo M, Condorelli M, Chiariello M: Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 324: 641-648 (1992)
  32. Gonzales GF, Carrillo C: Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas* 17: 23-29 (1993)

33. Goudev A, Georgiev DB, Koycheva N, Manasiev N, Kyurkchiev S: Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women. *Maturitas* 43: 49-53 (2002)
34. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei V, Shumaker S, Johnson S, Barrett-Connor E: Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol.* 92: 982-988 (1998)
35. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 335: 453-461 (1996)
36. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336: 1769-1775 (1997)
37. Guzik-Salobir B, Keber I, Seljeflot I, Arnesen H, Vrabic L: Combined hormone replacement therapy improves endothelial function in healthy postmenopausal women. *J Intern Med* 250: 508-515 (2001)
38. Hanke H, Hanke S, Bruck B, Brehme U, Gugel N, Finking G, Mück AO, Schmahl FW, Hombach V, Haasis R: Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 121: 129-138 (1996)
39. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Santoro N: KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 8: 3-12 (2005)
40. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G: Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: Implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 11259-11263 (1992)
41. Hernández C, Lecube A, Barberá G, Chacón P, Lima J, Simó R: Effects of hypolipidemic treatment on serum markers of vascular inflammation in dyslipidemic men. *Med Sci Monit* 9: 114-119 (2003)
42. Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Pusser BE, Morgan TM: Individual and combined effects of progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 33: 2030-2037 (1999)
43. 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* 343: 522-529 (2000)
44. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Chayama K, Oshima T: Effect of Estrogen Replacement Therapy on Endothelial Function in Peripheral Resistance Arteries in Normotensive and Hypertensive Postmenopausal Women. *Hypertension* 37: 651-657 (2001)
  45. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA for the HERS research group: Quality-of-life and Depressive Symptoms in Postmenopausal Women After Receiving Hormone Therapy. Results from the HEART and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Trial. *J Amer Med Ass* 287: 591-597 (2002)
  46. Hodis HN: ELITE trial: Early versus Late Intervention with Estradiol. [www.clinicaltrials.gov/show/NCT00114517](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00114517). Accessed October 3, 2005
  47. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement study (HERS) Research group. *J Amer Med Ass* 280: 605-613 (1998)
  48. Jensen J, Nilas L, Christiansen C: Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 12: 321-331 (1990)
  49. Jhund PS, Dawson N, Davie AP, Sattar N, Norrie J, O’Kane KPJ, McMurray JJV: Attenuation of Endothelin-1 Induced Vasoconstriction by 17 $\beta$  Estradiol is not sustained during long-term therapy in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 37: 1367-1373 (2001)
  50. Jilma B, Joukhadar C, Derhaschnig U, Rassoul F, Richter V, Wolzt M, Dorner GT, Petternel V, Wagner OF: Levels of adhesion molecules do not decrease after 3 months of statin therapy in moderate hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 104: 189-193 (2003)
  51. Kannel WB, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 38: 46-51 (1976)
  52. De Kleijn MJ, Wilink HW, Bots ML, Bak AA, van der Schouw YT, Planellas J, Engelen S, Banga JD, Grobbee DE: Hormone replacement therapy and endothelial function. Results of a randomized controlled trial in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis* 159: 357-365 (2001)
  53. Koh KK, Jin DK, Yang SH, Lee SK, Hwang HY, Kang MH, Kim W, Kim DS, Choi IS, Shin EK: Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with

- conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation* 103: 1961-1966 (2001)
54. Law MR, Wald NJ, Thompson SG: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br Med J* 308: 367-372 (1994)
  55. Manson JE: Postmenopausal hormone therapy and atherosclerotic disease. *Am Heart J* 128: 1337-1342 (1994)
  56. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML for the WHI and WHI-CACS Investigators: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 356: 2591-2602 (2007)
  57. Mück AO, Seeger H, Korte K, Lippert TH: The effect of 17  $\beta$ -estradiol and endothelin 1 on prostacyclin and thromboxane production in human endothelial cell cultures. *Clin Exp Obstet Gynecol* 20: 203-206 (1993)
  58. Mück AO, Seeger H, Korte K, Haasis R, Lippert TH: Beeinflusst Östradiol das NO/cGMP-System der Gefäße? Untersuchungen zum Mechanismus der kardiovaskulären Protektion durch Östrogensubstitution in der Menopause. *Zentralbl Gynäkol* 116: 507-511 (1994)
  59. Mück AO, Seeger H, Wiesner J, Korte K, Lippert TH: Urinary prostanoids in postmenopausal women after transdermal and oral estrogen. *J Obstet Gynaecol* 14: 341-345 (1994)
  60. Mück AO, Salbach B, Rabe T, von Holst T, Runnebaum B: Serumlipide unter Behandlung mit transdermale Östradiol und orale Norethisteronacetat. *Geburtsh Frauenheilk* 55: 393-399 (1995)
  61. Mück AO, Seeger H, Armbruster FP, Lippert TH: The influence of norethisterone acetate on urinary urodilatin excretion in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 25: 76-78 (1998)
  62. Mück AO, Seeger H, Lippert C, Wallwiener D: Urinary excretion of vasoactive markers following estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Int J Clin Pharm Therap* 38: 381-386 (2000)
  63. Mück AO, Seeger H, Ludtke R, Graser T, Wallwiener D: Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal hormone replacement therapy: estradiol versus estradiol /dienogest. *Maturitas* 38: 305-313 (2001)

64. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Lemaitre R, Koepsell TD, Wahl PW, Siscovick DS, Wagner EH: The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 154: 1333-1339 (1994)
65. Rezaie-Majd A, Prager GW, Bucek RA, Schernthaner GH, Maca T, Kress HG, Valent P, Binder BR, Minar E, Baghestanian M: Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 397-403 (2003)
66. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE: Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 100: 713-716 (1999)
67. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH: Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease Among Postmenopausal Women. *J Amer Med Ass* 281: 1817-1821 (1999)
68. Rosano GM, Chierchia SL, Leonardo F, Beale CM, Collins P: Cardioprotective effects of ovarian hormones. *Eur Heart J* 17 Suppl D: 15-19 (1996)
69. Rosano GM, Peters NS, Lefroy K, Lindsay DC, Sarrell PM, Collins P, Poole-Wilson PA: 17 $\beta$ -estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrom X. *J Am Coll Cardiol* 28: 1500-1505 (1996)
70. Rosenson RS, Wolff D, Tangney CC: Statins reduce oxidized low-density lipoprotein levels, but do not alter soluble intercellular cell-adhesion molecule-1 and vascular cell-adhesion molecule-1 levels in subjects with hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 106: 215-217 (2004)
71. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809 (1993)
72. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3rd: Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 343: 269-270 (1994)
73. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Tsuda M, Kodama I, Kimura M, Chayama K, Ohama K: Hormone Replacement Effects on Endothelial Function Measured in the Forearm Resistance Artery in Normocholesterolemic and Hypercholesterolemic Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4634-4641 (2002)
74. Sbarouni E, Kroupis C, Kyriakides ZS, Koniavitou K, Kremastinos DT: Cell adhesion molecules in relation to simvastatin and hormone replacement therapy in coronary artery disease. *Eur Heart J* 21: 975-980 (2000)

75. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Olger E, Plu-Bureau G: Hormone replacement therapy and circulating ICAM-1 in postmenopausal women- a randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 81: 673-675 (1999)
76. Seeger H, Armbruster FP, Mueck AO, Lippert TH: The effect of estradiol on urodilatin production in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 262 (1-2): 65-68 (1998)
77. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB: Estrogen and Progestin, Lipoprotein (a) and the Risk of Recurrent Coronary Heart Disease Events After Menopause. *J Amer Med Ass* 283: 1845-1852 (2000)
78. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr.: Myocardial infarction and the use of estrogen and estrogen-progestogen in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 127: 501-508 (1997)
79. Stamler J, Pick R, Katz LN: Prevention of coronary atherosclerosis by estrogen-androgen administration in the cholesterol fed chick. *Circ Res* 1: 94-98 (1953)
80. Stamler J, Pick R, Katz LN: Experiences in assessing estrogen antiatherogenesis in the chick, the rabbit and man. *Ann N Y Acad Sci* 64: 596-619 (1956)
81. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year-follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325: 756-762 (1991)
82. Stanczyk FZ, Rosen GF, Ditkoff EC, Vijod AG, Bernstein L, Lobo RA: Influence of estrogen on prostacyclin and thromboxane balance in postmenopausal women. *Menopause* 2: 137-143 (1995)
83. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelmann RL: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *J Amer Med Ass* 265: 1985-1990 (1991)
84. Stellungnahme der Dt. Menopausen-Gesellschaft: Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. *Gegenwärtiger Erkenntnisstand* (November 2000). *J Menopause* 4 (Suppl. 1): 1-12 (2000)
85. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, Takahashi T, Saito Y, Nakamura T, Kanda T, Kurabayashi M: Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 96: 148-153 (2005)
86. Suzuki A, Mizuno K, Ino Y, Okada M, Kikkawa F, Mizutani S, Tomoda Y: Effects of



- 17  $\beta$ -Estradiol and progesterone on growth-factor-induced proliferation and migration in human female aortic smooth muscle cells in vitro. *Cardiovasc Res* 32: 516-523 (1996)
87. Tikkanen MJ: Role of plasma lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerotic disease, with special reference to sex hormone effects. *Am J Obstet Gynecol* 163: 296-304 (1990)
88. Vargas R, Wroblewska B, Rego A, Hatch J, Ramwell PW: Oestradiol inhibits smooth muscle cell proliferation of pig coronary artery. *Br J Pharmacol* 109: 612-617 (1993)
89. Witztum JL: The oxidation hypothesis of the atherosclerosis. *Lancet* 344: 793-795 (1994)
90. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, DeStavola BL, Rose S, Dowell A, Wilkes HC, Darbyshire JH, Meade TW, WISDOM group: Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Br Med J* 335: 239-239 (2007)
91. The Womens' Health Initiative Steering Committee: Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy: The Womens' Health Initiative Randomized Controlled Trial. *J Amer Med Ass* 291:1701-1712 (2004)
92. Writing Group II: Risk Factors: Atherosclerotic Vascular Disease Conference. *Circulation* 109: 2613-2616 (2004)
93. The Writing group for the PEPI-Trial: Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. *J Amer Med Ass* 273: 199-208 (1995)
94. The Writing group for the PEPI-Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *J Amer Med Ass* 275: 370-375 (1996)
95. The Writing group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal women. Principal Results From The Women's Health Initiative. Randomized Controlled Trial. *J Amer Med Ass* 288: 321-33 (2002)
96. Zhu X, Bonet B, Knopp RH: Estradiol 17 beta inhibition of LDL oxidation and endothelial cell cytotoxicity is opposed by progestins to different degrees. *Atherosclerosis* 148: 31-41 (2000)

## **8.0 Anhang**

*Abbildung 20: Einwilligungserklärung*

### **Einwilligungserklärung**

#### **WIRKUNGEN EINES LIPIDSENKERS ODER EINES LIPIDSENKERS IN KOMBINATION MIT EINEM HORMONPRÄPARAT AUF DEN FETTSTOFFWECHSEL UND AUF DIE GEFÄSSE BEI BEHANDLUNG VON FRAUEN IN DER POSTMENOPAUSE**

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes hat mir Dr. .... ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Ich weiß, dass ich das Recht habe die Teilnahme an der Studie abzulehnen bzw. jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile hinsichtlich meiner weiteren Behandlung, aus der Studie auszuscheiden. Eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

Ich wurde darüber informiert, dass im Rahmen der geplanten Studie mit Ausnahme der Blutuntersuchungen keine invasiven Eingriffe erfolgen sollen. Ich bin mir bewusst, dass dies aber nicht ausschließt, dass weitergehende Untersuchungen notwendig werden können, die im Zusammenhang mit vorbestehenden oder bestehenden Erkrankungen oder im Zusammenhang mit der Therapie stehen. Wie mir erklärt wurde, entspricht jedoch die Behandlung, die im Rahmen dieser Studie geplant ist, der Therapie, die auch außerhalb der Studie erfolgen würde.

Ich gehe davon aus, dass mein Frauenarzt bzw. Hausarzt von meinem Prüfarzt über meine Teilnahme in Kenntnis gesetzt wird.

Für mich ergibt sich durch die Teilnahme an dieser Studie die Verpflichtung, etwaige Gesundheitsschäden, Behandlungen durch andere Ärzte, eine evtl. auftretende Verschlechterung in meinem Befinden, jede zusätzliche Medikamenteneinnahme oder eine Abweichung vom Behandlungsplan der Studie unverzüglich meinem behandelnden Arzt mitzuteilen. Falls für die Dauer der Studie irgendeine unerwünschte Wirkung oder ein Ereignis eintreten sollte, das im Zusammenhang mit der Behandlung stehen könnte, muss ich dies meinem behandelnden Arzt bekannt geben.

Alle schweren unerwünschten Ereignisse, die meine Gesundheit gefährden könnten, werde ich in jedem Fall unverzüglich meinem Prüfarzt melden, ganz unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Medikation während der Studie möglich erscheint (z.B. Skiunfälle mit Krankenhausaufenthalt, Unfälle im Straßenverkehr usw.).

Ich bestätige, dass ich nach bestem Wissen dem mich betreuenden Arzt Auskunft gegeben habe über frühere und gegenwärtige Erkrankungen/Gesundheitsschäden, Operationen und Medikamente, die ich eingenommen habe oder noch einnehme.

Meine im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung erhobenen persönlichen Daten sowie die Daten über den Verlauf meiner Behandlung dürfen für eine wissenschaftliche Auswertung anonymisiert weitergeleitet und entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen archiviert werden.

Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten, ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Bundesbehörde einverstanden bin.

.....  
(Name der Patientin)

.....  
Ort, Datum, Uhrzeit

.....  
(Unterschrift der Patientin)

.....  
Ort, Datum, Uhrzeit

.....  
(Unterschrift Arzt)

Mit der edv-mäßigen Bearbeitung der bei mir im Rahmen des obengenannten Forschungsprojektes erhobenen Daten bin ich einverstanden.

.....  
Ort, Datum, Uhrzeit

.....  
(Unterschrift der Patientin)

Abbildung 21: Einverständniserklärung

**Einverständniserklärung der im Rahmen der Studie erhobenen  
Untersuchungsergebnisse zur Übermittlung an die Prüfleitung**

Titel der Studie

Wirkungen eines Lipidsenkens oder eines Lipidsenkens in Kombination mit einem  
Hormonpräparat auf den Fettstoffwechsel und auf die Gefäße bei Behandlung von Frauen  
in der Postmenopause

**Vor- und Familienname der Patientin:** \_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

**Hiermit gestatte ich meinem Gynäkologen, Dr. \_\_\_\_\_ die erhobenen  
Untersuchungsergebnisse im Rahmen der oben genannten Studie an die Prüfleitung  
der Universität Ulm zu übermitteln.**

\_\_\_\_\_  
**Ort**

\_\_\_\_\_  
**Datum**

\_\_\_\_\_  
**Unterschrift**

## Anamnestische Angaben der einzelnen Patientinnen

### Gruppe Local

*Tabelle 24a: Anamnestische Angaben zu den einzelnen Teilnehmerinnen der Gruppe Local: Alter der jeweiligen Patientin bei Studieneinschluss angegeben in Jahren, Koronare Herzerkrankung (KHK)-Klassifikation (RCA: Rechte Koronararterie; RIVA: Ramus interventrikularis anterior; RCX: Ramus circumflexus; PTCA: Percutane Transluminare Coronare Angioplastie; ACVB: Aortocoronarer Venenbypass; RIMA/LIMA: Rechte/Linke Arteria Mammaria Interna), Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Begleiterkrankungen (TEP: Totale Endoprothese) und Begleitmedikation mit Monats/Jahresangabe der Intervention.*

**Patientin 1 der Gruppe Local:** 60 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßerkrankung (RCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Operative Myokardrevaskularisation: RIMA-Graft auf RCA 01/2002</li> <li>Bypassverschluss 04/2002: RCA-PTCA und Stentimplantation</li> <li>Intracoronare Radiatio einer RCA-Stenose 08/2002</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arterielle Hypertonie</li> <li>Hypercholesterinämie</li> <li>Diabetes mellitus</li> <li>familiäre Disposition</li> <li>Adipositas</li> <li>Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nierenarterienstenose beid-seits</li> <li>Zerebrale Ischämie mit passagerer Hemisymptomatik links 1993</li> <li>Chronisch obstruktive Bronchitis</li> <li>Hypothyreose</li> <li>Colonteilresektion bei Ileus 1997</li> </ol>	<p>ASS, Plavix, Norvasc, Delix, Dilatrend, Corvaton, Monomack, Furosemid, Euphyllong, L-Thyrox, Glurenorm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorbehandlung mit Statin: Sortis</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24a

**Patientin 2 der Gruppe Local:** 62 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßerkkrankung (RCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinterwandinfarkt 1994</li> <li>• Absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern 2003</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypothyreose</li> <li>2. Degenerative Halswirbelsäulenveränderungen</li> <li>3. Dilzem-Allergie</li> <li>4. Zustand nach Uteruscarcinom -&gt; führte zum Ausschluss noch in Phase 0</li> </ol>	<p>ASS, Plavix, Nebilet, Delix, L-Thyrox</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Sortis</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

**Patientin 3 der Gruppe Local:** 51 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 2-Gefäßerkkrankung (RCA und RCX):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inferolateralinfarkt 10/1997</li> <li>• Stentimplantation RCA 1997</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypothyreose</li> </ol>	<p>ASS, Beloc zok, Xanef, Cranoc, L-Thyroxin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: nein</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24a

**Patientin 4 der Gruppe Local:** 69 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 3-Gefäßerkkrankung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-fach ACVB 1996</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zustand nach rezidivierenden Ober- und Unterschenkelthrombosen zuletzt 1994</li> <li>2. Laserkoagulation bei Verschluss eines makulären Seitenastes der Vena temporalis superior mit Makulaödem 1994</li> <li>3. Hernienoperation und Cholezystektomie 1999</li> <li>4. Zustand nach Ovariektomie und Polychemotherapie bei Ovarialcarcinom 1992</li> </ol>	<p>Beloc-zok, Blopress, Torem, Tromcardin forte, Spironolacton</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Zocor</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u></p> <p>In Phase I wurde Venoruton intens von Hausarzt neu angesetzt</p>

**Patientin 5 der Gruppe Local:** 63 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 2-Gefäßerkkrankung (RCA und RCX):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterolateralinfarkt 2001</li> <li>• Stentimplantation RCX 2001</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. latente Hyperthyreose</li> </ol>	<p>ASS, Beloc-zok, Atacand, Citalopram</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Denan</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24a

**Patientin 6 der Gruppe Local:** 64 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 3-Gefäßerkrankung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stentimplantation RCA 2003</li> <li>• Stentimplantation in der Bifurkation der RCA 2004</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cholezystolithiasis</li> <li>2. Hüft-TEP rechts</li> <li>3. Appendektomie</li> </ol>	<p>ASS, Beloc-zok mite, Delix, Esidrix, Toracard</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Simvastatin</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

**Patientin 7 der Gruppe Local:** 68 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßerkrankung (RCA):</u></p> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Adipositas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asthma bronchiale</li> </ol>	<p>Enalapril, Amlodipin, Molsidomin, Indapamid, Symbicort</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Simvastatin</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung



Fortsetzung Tabelle 24a

**Patientin 8 der Gruppe Local:** 61 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßkrankung (RCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCA-PTCA 1996</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> </ul>	<p>1. Claudicatio spinalis</p>	<p>ASS, Beloc-zok, Hydrochlorothiazid, Nitrendipin, Lisinopril, Gabapentin, Saroten, Vioxx, Omeprazol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: nein</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u></p> <p>In Phase I wurde Vioxx vom Hausarzt abgesetzt und durch Diclofenac ersetzt</p>

**Patientin 9 der Gruppe Local:** 58 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 2-Gefäßkrankung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-ST-Hebungsinfarkt 10/2003 mit Stentimplantation RIVA</li> <li>• Intrakoronare Brachytherapie</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<p>1. Zustand nach subtotaler Schilddrüsenresektion bei Knotenstruma</p> <p>2. Cataracta incipiens beidseits</p> <p>3. Ventrikuläre Extrasystolie</p>	<p>ASS, Plavix, Beloc zok, Enabeta, Pantozol, L-Thyrox, Humalog</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Sortis</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24a

**Patientin 10 der Gruppe Local:** 67 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 3-Gefäßerkrankung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorderwandinfarkt</li> <li>• PTCA RIVA 01/2002</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> </ul>	<p>1. Chronische Cholezystitis</p>	<p>Godamed, Lisinopril, Metohexal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Sortis</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

## Gruppe Local und Merigest

Tabelle 24b: Anamnestische Angaben zu den einzelnen Teilnehmerinnen der Gruppe Local und Merigest:

Alter der jeweiligen Patientin bei Studieneinschluss angegeben in Jahren, Koronare Herzerkrankung (KHK)-Klassifikation (RCA: Rechte Koronararterie; RIVA: Ramus interventrikularis anterior; RCX: Ramus circumflexus; PTCA: Percutane Transluminare Coronare Angioplastie; ACVB: Aortocoronarer Venenbypass; RIMA/LIMA: Rechte/Linke Arteria Mammaria Interna), Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Begleiterkrankungen (TEP: Totale Endoprothese) und Begleitmedikation mit Monats/Jahresangabe der Intervention.

**Patientin 1 der Gruppe Local und Merigest:** 59 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßerkrankung (RCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-fach Stentimplantation</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Adipositas</li> </ul>		<p>ASS, Beloc Zok mite</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Local</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

*Fortsetzung*

Fortsetzung Tabelle 24b

**Patientin 2 der Gruppe Local und Merigest:** 67 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 2-Gefäßkrankung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cardiopulmonale Reanimation bei Kammerflimmern 12/2002</li> <li>• 2-fach Stentimplantation RCX 01/2003</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tonsillektomie 1980</li> <li>2. Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis 1986</li> <li>3. Bandscheibenprolaps 1982</li> <li>4. Operation bei Karpaltunnelsyndrom rechts 1997</li> <li>5. latente Hyperthyreose</li> </ol>	<p>ASS, Plavix, Beloc Zok mite, Delix, Hydrochlorothiazid</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Zocor</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

**Patientin 3 der Gruppe Local und Merigest:** 71 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 2-Gefäßkrankung (RIVA und RCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinterwandinfarkt 1989</li> <li>• 2-fach ACVB auf RIVA und RCA 1990</li> <li>• RIVA-PTCA 1991</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• Pathologische Glucose-toleranz</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Ex-Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium II</li> <li>2. Hyperurikämie</li> <li>3. Verdacht auf Polyneuropathie</li> <li>4. Zustand nach Bandscheibenoperation</li> </ol>	<p>ASS, Metoprolol, Delix, Carmen, Molsidomin, Monostenase, Allopurinol, Magnesium verla, Talvosilen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Pravasin</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24b

**Patientin 4 der Gruppe Local und Merigest:** 58 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßerkrankung (Ramus diagonalis):</u></p> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aortenklappenersatz bei hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz Grad IV 2003</li> <li>2. Zustand nach Linksherzdekompensation 2003</li> <li>3. Zustand nach Ausschaltung eines Aneurysmas der Aorta ascendens 2003</li> <li>4. beidseitige Saphenektomie 1998</li> <li>5. Hüft-TEP beidseits 2000/2002</li> <li>6. Meniscusoperation</li> <li>7. Tonsillektomie</li> </ol>	<p>Marcumar, Bisoprolol, Lisinopril, Ezetrol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Simvabeta</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

**Patientin 5 der Gruppe Local und Merigest:** 72 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßerkrankung (RIVA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stentimplantation 01/2003</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chronisch obstruktive Bronchitis</li> </ol>	<p>ASS, Delix, Hydrochlorothiazid, Moxonidin, Actonel, Berodual, Bambec, Atma disc forte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Sortis</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u></p> <p>In Phase II einmalige Cortisoninfusion bei Sinusitis frontalis vom Hausarzt</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24b

**Patientin 6 der Gruppe Local und Merigest:** 67 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßerkrankung (RCX):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterolateralinfarkt 1998</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Ex-Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium IIa rechts</li> <li>2. Carotisstenose rechts</li> <li>3. Presbyakusis beidseits</li> </ol>	<p>ASS, Plavix, Metoprolol, CoAprovel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Simvastatin</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u></p> <p>In Phase I wurde Nexium vom Hausarzt neu angesetzt</p>

**Patientin 7 der Gruppe Local und Merigest:** 57 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 3-Gefäßerkrankung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorderwandinfarkt 06/2003</li> <li>• Stentimplantation RIVA 06/2003</li> <li>• operative Myokardrevascularisation (LIMA-Graft auf RIVA, ACVB auf RCA)</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schlafapnoesyndrom</li> <li>2. Hyperthyreose</li> <li>3. Cholezystektomie</li> <li>4. Karpaltunneloperation beidseits</li> </ol>	<p>ASS, Beloc Zok, Delix, Carbimazol, Insidon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Simvahexal</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24b

**Patientin 8 der Gruppe Local und Merigest:** 57 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßkrankung (RIVA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LIMA-Graft auf RIVA 1999</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aortenklappenersatz und Ascendensprothese bei Aneurysma 1999</li> <li>2. Sternumrevision 1999 bei instabilem Sternum</li> <li>3. Appendektomie 1962</li> </ol>	<p>Marcumar, Beloc-Zok, Blopress, Torem, Tromcardin forte, Spironolacton</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Zocor</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

**Patientin 9 der Gruppe Local und Merigest:** 53 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 1-Gefäßkrankung (RIVA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorderwandinfarkt 1998</li> <li>• PTCA einer Rezidivstenose 10/1999</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verdacht auf Prinzmetal-angina</li> <li>2. Ulcus ventrikuli 1989</li> <li>3. Zustand nach 12-facher Brustoperation beidseits</li> <li>4. Colon irritabile</li> <li>5. Unverträglichkeit von Procain, Erythromycin, Clindamycin und Pferde-eiweiß</li> <li>6. Bandscheibenvorfall 2004</li> <li>7. Meniskusoperation 2004</li> </ol>	<p>ASS, Blopress, Xipamid</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: Sortis</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u> nein</p>

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 24b

**Patientin 10 der Gruppe Locol und Merigest:** 63 Jahre bei Studieneinschluss

KHK-Klassifikation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Begleiterkrankungen/ diagnosen	Begleitmedikation
<p><u>Koronare 2-Gefäßkrankung (RIVA und RCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-fach Stentimplantation RIVA/RCA 08/2003</li> </ul> <p><u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hypercholesterinämie</li> <li>• familiäre Disposition</li> <li>• Adipositas</li> <li>• Nikotinabusus</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Strumektomie 1999</li> <li>2. Varizenexhairese linker Unterschenkel 1984</li> <li>3. Tonsillektomie 1984</li> <li>4. Verdacht auf Fibromyalgia rheumatica</li> </ol>	<p>ASS, Delix, Berlthyrox, Omeprazol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Statin: nein</li> </ul> <p><u>Umstellung der Medikation im Studienverlauf:</u></p> <p>In Phase I wurde Loratidin vom Hausarzt neu angesetzt</p> <p>In Phase II wurde Cortison bei Verdacht auf Virusinfekt vom Hausarzt neu angesetzt</p>



## Gynäkologische Anamnese der einzelnen Patientinnen

### Gruppe Local:

*Tabelle 25a: Gynäkologische Angaben zu den einzelnen Teilnehmerinnen der Gruppe Local: Alter der jeweiligen Teilnehmerin bei Menarche, Anzahl der Geburten, Anzahl der Fehlgeburten und Interruptiones, Postmenopausestatus, Postmenopausealter, Gynäkologische Voroperationen/Vorerkrankungen, Hormonale Vorbehandlung*

### Patientin 1 der Gruppe Local:

Alter bei Menarche:	13 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	gesichert: bilaterale Ovariectomie
Postmenopausealter:	37/38 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie (1978) und bilaterale Ovariectomie (1981) bei Zysten
Hormonale Vorbehandlung:	nein

### Patientin 2 der Gruppe Local:

Alter bei Menarche:	15 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/ Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	unbekannt
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie und unilaterale Ovariectomie bei Uteruscarcinom (1983)
Hormonale Vorbehandlung:	nein

*Fortsetzung*

*Fortsetzung Tabelle 25a*

**Patientin 3 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	15 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	45 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	nein

**Patientin 4 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	13 Jahre
Anzahl der Geburten:	1
Anzahl der Fehlgeburten/ Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und gesichert: bilaterale Ovar- ektomie
Postmenopausealter:	58 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie und bilaterale Ovarek- tomie bei Ovarialcarcinom (3/1993)
Hormonale Vorbehandlung:	nein

**Patientin 5 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	17 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten und Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	49 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	nein

*Fortsetzung*

*Fortsetzung Tabelle 25a*

**Patientin 6 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	11 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/ Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	gesichert: bilaterale Ovariectomie
Postmenopausealter:	37 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie (1977), bilaterale Ovariectomie bei Zysten (1969 und 1977)
Hormonale Vorbehandlung:	nein

**Patientin 7 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	14 Jahre
Anzahl der Geburten:	1
Anzahl der Fehlgeburten/ Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	58 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	nein

**Patientin 8 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	15 Jahre
Anzahl der Geburten:	3
Anzahl der Fehlgeburten und Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	49 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	ja: Merigest

*Fortsetzung*

*Fortsetzung Tabelle 25a*

**Patientin 9 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	13 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/ Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	46 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	nein

**Patientin 10 der Gruppe Local:**

Alter bei Menarche:	18 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	2
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	51/52 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	nein

## **Gruppe Local und Merigest:**

*Tabelle 25b: Gynäkologische Angaben zu den einzelnen Teilnehmerinnen der Gruppe Local und Merigest: Alter der jeweiligen Teilnehmerin bei Menarche, Anzahl der Geburten, Anzahl der Fehlgeburten und Interruptiones, Postmenopausestatus, Postmenopausealter, Gynäkologische Voroperationen/Vorerkrankungen, Hormonale Vorbehandlung*

### **Patientin 1 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	13 Jahre
Anzahl der Geburten:	1
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	eine (Eileiterschwangerschaft)
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonstatus gesichert
Postmenopausealter:	45 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	Eingriff im Rahmen Eileiterschwangerschaft 1976
Hormonale Vorbehandlung:	nein

### **Patientin 2 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	15 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten und Interruptiones:	1
Postmenopausenstatus:	klinisch und Hormonstatus gesichert
Postmenopausealter:	unbekannt
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie bei Myom, unilaterale Ovarektomie (1985)
Hormonale Vorbehandlung	nein

*Fortsetzung*

*Fortsetzung Tabelle 25b*

**Patientin 3 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	18 Jahre
Anzahl der Geburten:	3
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	1
Postmenopausestatus:	gesichert: bilaterale Ovarrektomie
Postmenopausealter:	51 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie und bilaterale Ovar- ektomie (1983)
Hormonale Vorbehandlung:	nein

**Patientin 4 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	15 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	keine
Postmenopausenstatus:	klinisch und Hormonstatus gesichert
Postmenopausealter:	45/46 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	ja: Climogest

**Patientin 5 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	14 Jahre
Anzahl der Geburten:	4
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	keine
Postmenopausenstatus:	klinisch und Hormonstatus gesichert
Postmenopausealter:	unbekannt
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie (1969)
Hormonale Vorbehandlung:	nein

*Fortsetzung*

*Fortsetzung Tabelle 25b*

**Patientin 6 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	9 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonstatus gesichert
Postmenopausealter:	49/50 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	ja: Climopax

**Patientin 7 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	12 Jahre
Anzahl der Geburten:	keine
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	keine
Postmenopausenstatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	44 Jahre
Gynäkologische Voroperationen:	keine
Hormonale Vorbehandlung:	ja : Merigest

**Patientin 8 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	12 Jahre
Anzahl der Geburten:	2
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	1
Postmenopausenstatus:	Hormonstatus gesichert
Postmenopausealter:	unbekannt
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie
Hormonale Vorbehandlung:	ja: Estraderm

*Fortsetzung*

*Fortsetzung Tabelle 25b*

**Patientin 9 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	13 Jahre
Anzahl der Geburten:	1
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	keine
Postmenopausestatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	unbekannt
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie bei Myomen (1993)
Hormonale Vorbehandlung:	ja: Gynokadingel

**Patientin 10 der Gruppe Local und Merigest:**

Alter bei Menarche:	12 Jahre
Anzahl der Geburten:	3
Anzahl der Fehlgeburten/Interruptiones:	1
Postmenopausenstatus:	klinisch und Hormonprofil gesichert
Postmenopausealter:	unbekannt
Gynäkologische Voroperationen:	Hysterektomie bei Myom (1991)
Hormonale Vorbehandlung:	ja: Cycloprogynova



## Blutdruckwerte

### Gruppe Local

*Tabelle 26a: Blutdruckwerte in mm Hg der Teilnehmerinnen der Gruppe Local gemessen am rechten Arm zum Zeitpunkt der Visiten I, III und IV angegeben nach "Intention to treat" Ansatz.*

Patientin	Visite I		Visite III		Visite IV	
	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
1	120	85	115	85	130	100
2						
3	150	100	160	100	165	105
4	135	95	110	85	140	90
5	125	85	135	90	135	100
6	140	90	135	90	140	85
7	145	80	130	80	140	80
8	140	90	150	90	165	100
9	115	80	145	90	145	90
10	160	90	140	80	160	80

## Gruppe Local und Merigest

*Table 26b: Blutdruckwerte in mm Hg der Teilnehmerinnen der Gruppe Local und Merigest gemessen am rechten Arm zum Zeitpunkt der Visiten I, III und IV angegeben nach "Intention to treat" Ansatz.*

Patientin	Visite I		Visite III		Visite IV	
	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch	Systolisch	Diastolisch
1	130	90	140	105	105	90
2	135	85	130	85	135	80
3	150	100	160	110	160	110
4	165	90	145	85	140	90
5	140	90	150	95	140	95
6	140	95	150	80	115	80
7	110	80	130	80	110	80
8	145	90	145	90	145	90
9	130	90	130	90	130	90
10	130	85	120	80	115	80

## Gewichtsverläufe und Größenangaben

*Table 27: Gewichtsangaben der einzelnen Teilnehmerinnen in kg für die Visiten I, III und IV nach "Intention to treat" Ansatz; Größenangaben in cm. Tabellen unterteilt in die Gruppen Local bzw. Local und Merigest.*

### Gruppe Local

Patientin	Gewicht Visite I	Gewicht Visite III	Gewicht Visite IV	Größe
1	79	80	88	153
2				
3	80	80	78	160
4	89	88	89	157
5	70	72	72	159
6	100	117	113	148
7	75	75	74	167
8	58	60	61	163
9	86	87	87	175
10	62	62	63	159

### Gruppe Local und Merigest

Patientin	Gewicht Visite I	Gewicht Visite III	Gewicht Visite IV	Größe
1	79	80	79	170
2	64	61	59	158
3	100	101	101	166
4	68	70	70	163
5	62	62	60	157
6	70	69	70	164
7	82	82	82	168
8	90	90	90	165
9	70	70	70	164
10	67	69	68	162

## Lipidwerte

### Gesamtcholesterin:

*Table 28: Gesamtcholesterin der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in mg/dl nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

#### **Gruppe Locol**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	391	272	322
<b>2</b>			
<b>3</b>	314	206	235
<b>4</b>	221	189	189
<b>5</b>	285	233	218
<b>6</b>	256	193	199
<b>7</b>	253	183	187
<b>8</b>	260	191	195
<b>9</b>	225	194	195
<b>10</b>	278	211	222

#### **Gruppe Locol und Merigest**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	319	202	183
<b>2</b>	227	184	137
<b>3</b>	293	209	
<b>4</b>	281	192	186
<b>5</b>	263	165	197
<b>6</b>	246	161	173
<b>7</b>	274	156	179
<b>8</b>			
<b>9</b>			
<b>10</b>	303	188	210

## LDL-Cholesterin:

*Table 29: Low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in mg/dl nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Local bzw. Local und Merigest.*

### Gruppe Local

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	305,0	188,8	237,0
2			
3	191,8	107,8	122,6
4	144,2	110,8	94,4
5	191,4	157,0	137,6
6	179,8	128,8	131,0
7	167,2	99,8	100,2
8	174,0	118,4	124,0
9	139,8	112,8	116,8
10	201,4	141,8	136,4

### Gruppe Local und Merigest

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	230,0	127,0	115,6
2	150,2	128,4	77,0
3	168,0	105,2	
4	179,6	120,6	120,2
5	185,8	95,2	108,2
6	180,8	108,6	112,0
7	207,4	102,0	123,4
8			
9			
10	221,2	116,4	119,0

**HDL-Cholesterin:**

*Tabelle 30: High-density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in mg/dl nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

**Gruppe Locol**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	48	37	32
<b>2</b>			
<b>3</b>	31	38	31
<b>4</b>	31	30	26
<b>5</b>	55	51	54
<b>6</b>	49	43	49
<b>7</b>	57	62	60
<b>8</b>	71	55	52
<b>9</b>	71	64	62
<b>10</b>	42	47	49

**Gruppe Locol und Merigest**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	60	45	46
<b>2</b>	38	30	36
<b>3</b>	45	53	
<b>4</b>	52	42	38
<b>5</b>	59	50	65
<b>6</b>	39	35	41
<b>7</b>	42	33	36
<b>8</b>			
<b>9</b>			
<b>10</b>	52	43	50

## Triglyceride:

*Table 31: Triglyceride der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in mg/dl nach "Per Protocol" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Local bzw. Local und Merigest.*

### Gruppe Local

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	190	231	265
2			
3	456	301	407
4	229	241	343
5	193	125	132
6	136	106	95
7	144	106	134
8	75	88	95
9	71	86	81
10	173	111	183

### Gruppe Local und Merigest

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	145	150	107
2	194	128	120
3	400	254	
4	247	147	139
5	91	99	119
6	131	87	100
7	123	105	98
8			
9			
10	149	143	205

**Lipoprotein (a):**

*Tabelle 32: Lipoprotein (a) der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in mg/dl nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Local bzw. Local und Merigest.*

**Gruppe Local**

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	4,2	3,0	3,9
2			
3	0,4	0,3	0,2
4	9,3	11,0	8,6
5	75,0	79,0	78,0
6	9,1	7,4	7,1
7	7,4	8,6	5,9
8	14,0	14,0	16,0
9	10,4	9,6	10,1
10	4,2	5,8	5,5

**Gruppe Local und Merigest**

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	48,0	45,0	45,0
2	86,0	82,0	103,0
3	4,2	1,3	
4	4,6	3,8	2,9
5	13,5	9,5	11,1
6	16,0	9,8	10,9
7	49,0	35,0	40,0
8			
9			
10	26,0	21,0	23,0



## Gefäßfunktionsparameter

### cGMP:

*Table 33: Zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in nmol/mg Crea nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

#### Gruppe Locol

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	0,477	0,516	0,640
2			
3	0,772	0,195	1,037
4	1,242	1,050	0,983
5	1,715	0,720	1,024
6	0,434	0,572	0,567
7	0,667	0,900	0,962
8	0,738	1,156	0,705
9	0,477	0,539	0,341
10	0,262	0,256	0,352

#### Gruppe Locol und Merigest

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	0,828	0,947	0,661
2	0,775	0,657	0,769
3	1,404	1,444	
4	1,482	1,661	2,406
5	0,848	1,891	1,034
6	1,466	1,541	1,592
7	0,564	0,893	0,669
8			
9			
10	0,337	0,958	0,540

### 2,3-dinor-Prostaglandin F1-Alpha:

*Table 34: 2,3-dinor-Prostaglandin F1-Alpha of individual participants measured during visits II, III and IV given in ng/mg Crea according to "Per Protocoll" approach. Tables divided into the groups Local and/or Local and Merigest.*

#### **Gruppe Local**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	0,098	0,140	0,128
<b>2</b>			
<b>3</b>	0,358	0,268	0,709
<b>4</b>	0,609	0,388	0,762
<b>5</b>	0,342	0,363	0,384
<b>6</b>	1,112	1,733	1,947
<b>7</b>	0,290	0,284	0,635
<b>8</b>	0,042	0,229	0,502
<b>9</b>	0,323	0,382	0,688
<b>10</b>	0,399	0,476	0,357

#### **Gruppe Local und Merigest**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	0,116	0,431	0,498
<b>2</b>	0,413	0,506	0,441
<b>3</b>	0,249	0,478	
<b>4</b>	0,697	0,628	0,727
<b>5</b>	0,283	0,330	0,433
<b>6</b>	0,393	0,328	0,532
<b>7</b>	0,041	0,092	0,151
<b>8</b>			
<b>9</b>			
<b>10</b>	0,139	0,181	0,404

## **11-Dehydroxy-Thromboxan B2:**

*Tabelle 35: 11-Dehydroxy-Thromboxan B2 der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in ng/mg Crea nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Local bzw. Local und Merigest.*

### **Gruppe Local**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	4,964	0,661	0,666
<b>2</b>			
<b>3</b>	0,336	0,477	0,743
<b>4</b>	1,260	3,074	2,533
<b>5</b>	2,057	0,741	0,982
<b>6</b>	0,491	0,640	0,976
<b>7</b>	3,781	3,799	1,484
<b>8</b>	0,379	0,567	0,326
<b>9</b>	1,137	0,389	0,267
<b>10</b>	0,762	1,088	1,496

### **Gruppe Local und Merigest**

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	0,392	0,186	0,380
<b>2</b>	0,686	0,992	0,441
<b>3</b>	0,669	0,849	
<b>4</b>	2,322	1,334	1,873
<b>5</b>	0,953	1,013	2,062
<b>6</b>	1,189	0,644	0,414
<b>7</b>	0,888	1,519	0,742
<b>8</b>			
<b>9</b>			
<b>10</b>	0,347	0,707	0,691

## Serotonin:

*Tabelle 36: Serotonin der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in ng/mg Crea nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Local bzw. Local und Merigest.*

### Gruppe Local

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	5,181	4,969	3,779
2			
3	7,258	2,985	5,712
4	14,286	8,361	10,918
5	6,581	7,112	7,330
6	5,310	5,170	6,250
7	6,458	5,471	9,066
8	8,750	9,455	10,246
9	5,176	7,481	7,249
10	7,450	7,692	8,197

### Gruppe Local und Merigest

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	4,095	4,667	5,521
2	1,266	4,433	5,466
3	7,073	6,656	
4	6,885	5,972	5,543
5	5,405	7,060	7,165
6	7,991	6,220	8,275
7	4,932	9,223	6,545
8			
9			
10	7,287	6,462	8,466

## Urodilatin:

*Tabelle 37: Urodilatin der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in pg/mg Crea nach "Per Protocoll" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

### Gruppe Locol

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	18,65	11,18	10,17
2			
3	4,84	1,59	2,20
4	5,49	13,04	10,17
5	7,31	5,55	5,50
6	7,67	6,46	25,48
7	61,04	5,62	10,44
8	7,92	14,18	7,99
9	7,02	9,48	4,16
10	6,79	15,02	23,36

### Gruppe Locol und Merigest

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	2,10	2,28	1,93
2	9,62	6,08	15,38
3	3,81	6,32	
4	4,04	6,19	2,92
5	2,81	4,40	11,53
6	8,68	8,61	32,22
7	12,60	18,45	6,73
8			
9			
10	2,78	4,13	7,41

## Nebenfunktionsparameter

### P-Selectin:

*Tabelle 38: P-Selektin der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in pg/ml nach "Intention to treat" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

#### Gruppe Locol

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	162	156	150
2			
3	230	198	178
4	102	86	86
5	156	184	142
6	124	92	132
7	162	124	118
8	186	186	78
9	78	108	130
10	138	140	138

#### Gruppe Locol und Merigest

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	152	140	150
2	162	186	154
3	134	138	138
4	114	128	128
5	196	124	86
6	234	156	218
7	136	126	130
8	186	186	186
9	188	188	188
10	228	194	220

**ICAM:**

*Table 39: ICAM (Intercellular adhesion molecule) of individual participants measured during visits II, III and IV in pg/ml according to the "Intention to treat" approach. Tables are divided into the groups Local and Merigest.*

**Gruppe Local**

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	652	380	364
2			
3	356	596	400
4	518	758	604
5	606	338	392
6	570	744	770
7	362	244	330
8	360	362	354
9	368	322	284
10	322	290	298

**Gruppe Local und Merigest**

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	384	320	360
2	454	374	370
3	586	558	558
4	812	650	612
5	382	352	270
6	354	256	318
7	486	450	402
8	376	376	376
9	334	334	334
10	568	596	432

**MCP-1:**

*Tabelle 40: MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in pg/ml nach "Intention to treat" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

**Gruppe Locol**

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	982	1192	922
2			
3	982	864	770
4	1298	1374	1280
5	870	994	634
6	822	828	758
7	846	628	516
8	912	780	728
9	558	852	670
10	788	588	546

**Gruppe Locol und Merigest**

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	1618	894	1304
2	758	834	782
3	1112	746	746
4	852	640	622
5	882	664	716
6	682	542	546
7	1380	776	876
8	1104	1104	1104
9	610	610	610
10	770	834	1122



## Homocystein:

*Tabelle 41: Homocystein der einzelnen Teilnehmerinnen gemessen während der Visite II, III und IV angegeben in  $\mu\text{mol/l}$  nach "Intention to treat" Ansatz. Tabellen unterteilt in die Gruppen Locol bzw. Locol und Merigest.*

### Gruppe Locol

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	12,6	11,6	5,6
2			
3	16,6	12,5	13,6
4	13,3	12,5	12,9
5	8,8	7,6	4,2
6	9,1	7,0	8,3
7	11,1	9,3	10,0
8	6,9	7,8	2,0
9	5,5	5,0	5,4
10	6,1	3,1	5,8

### Gruppe Locol und Merigest

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	9,6	4,9	9,9
2	13,8	13,1	11,3
3	12,1	10,3	10,3
4	7,9	7,8	7,4
5	14,6	7,0	11,9
6	7,7	6,3	4,2
7	6,4	5,9	2,9
8	7,9	7,9	7,9
9	6,6	6,6	6,6
10	8,9	4,8	4,7

## **Blutfluss:**

### **Gruppe Locol**

*Table 42a: First flow und peak flow gemessen am rechten Arm der jeweiligen Patientin der Gruppe Locol während der Visiten II, III und IV, angegeben in ml/100 mg Gewebe je Minute nach "Intention to treat" Ansatz.*

First flow des rechten Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	2,2	3,2	5,8
<b>2</b>			
<b>3</b>	17,0	13,0	17,0
<b>4</b>	1,4	4,1	4,1
<b>5</b>	10,0	4,1	10,0
<b>6</b>	3,2	3,4	4,4
<b>7</b>	9,9	15,0	34,0
<b>8</b>	19,0	18,0	17,0
<b>9</b>	14,0	12,0	7,3
<b>10</b>	7,3	6,9	6,9

Peak flow des rechten Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	9,8	8,1	8,9
<b>2</b>			
<b>3</b>	17,0	13,0	17,0
<b>4</b>	1,7	4,1	4,1
<b>5</b>	10,0	10,0	10,0
<b>6</b>	4,3	3,4	4,4
<b>7</b>	9,9	15,0	34,0
<b>8</b>	19,0	18,0	17,0
<b>9</b>	14,0	12,0	7,3
<b>10</b>	7,3	6,9	6,9

*Tabelle 42b: First flow und peak flow gemessen am linken Arm der jeweiligen Patientin der Gruppe Local während der Visiten II, III und IV, angegeben in ml/100 mg Gewebe je Minute nach "Intention to treat" Ansatz.*

First flow des linken Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	2,5	4,5	5,9
<b>2</b>			
<b>3</b>	13,0	4,8	7,4
<b>4</b>	1,7	4,9	6,6
<b>5</b>	17,0	13,0	7,8
<b>6</b>	9,9	5,4	5,9
<b>7</b>	12,0	11,0	15,0
<b>8</b>	16,0	21,0	20,0
<b>9</b>	8,2	18,0	19,0
<b>10</b>	7,7	8,4	8,4

Peak flow des linken Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	4,4	5,9	7,2
<b>2</b>			
<b>3</b>	13,0	4,8	7,4
<b>4</b>	1,8	5,0	6,6
<b>5</b>	17,0	13,0	7,8
<b>6</b>	9,9	5,4	5,9
<b>7</b>	12,0	11,0	15,0
<b>8</b>	16,0	21,0	20,0
<b>9</b>	9,6	18,0	19,0
<b>10</b>	7,7	8,4	8,4

## Gruppe Local und Merigest

*Tabelle 42c: First flow und peak flow gemessen am rechten Arm der jeweiligen Patientin der Gruppe Local und Merigest während der Visiten II, III und IV, angegeben in ml/100 mg Gewebe je Minute nach "Intention to treat" Ansatz.*

First flow des rechten Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	6,6	5,0	7,9
2	8,2	7,0	4,8
3	2,6	4,8	4,8
4	10,0	13,0	13,0
5	13,0	8,7	13,0
6	14,0	13,0	10,0
7	13,0	20,0	7,5
8	11,0	11,0	11,0
9	15,0	15,0	15,0
10	15,0	19,0	15,0

Peak flow des rechten Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

Patientin	Visite II	Visite III	Visite IV
1	6,6	5,0	7,9
2	8,2	7,0	4,8
3	2,8	4,8	4,8
4	10,0	13,0	13,0
5	13,0	8,7	13,0
6	14,0	51,0	10,0
7	13,0	20,0	7,5
8	11,0	11,0	11,0
9	15,0	15,0	15,0
10	15,0	19,0	15,0

*Tabelle 42d: First flow und peak flow gemessen am linken Arm der jeweiligen Patientin der Gruppe Locol und Merigest während der Visiten II, III und IV, angegeben in ml/100 mg Gewebe je Minute nach "Intention to treat" Ansatz.*

First flow des linken Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	8,4	8,2	4,3
<b>2</b>	5,1	4,9	6,0
<b>3</b>	2,3	2,2	2,2
<b>4</b>	11,0	13,0	12,0
<b>5</b>	14,0	8,3	24,0
<b>6</b>	4,1	11,0	14,0
<b>7</b>	7,8	11,0	9,5
<b>8</b>	5,3	5,3	5,3
<b>9</b>	28,0	28,0	28,0
<b>10</b>	12,0	17,0	17,0

Peak flow des linken Armes in ml/100 mg Gewebe je Minute für die Visiten II, III und IV

<b>Patientin</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>
<b>1</b>	8,4	8,2	4,3
<b>2</b>	6,1	6,2	6,0
<b>3</b>	2,3	7,8	7,8
<b>4</b>	11,0	13,0	12,0
<b>5</b>	14,0	8,3	24,0
<b>6</b>	4,1	37,0	14,0
<b>7</b>	7,8	11,0	9,5
<b>8</b>	5,3	5,3	5,3
<b>9</b>	28,0	28,0	28,0
<b>10</b>	12,0	17,0	17,0

## Laborparameter zur Einschluss- sowie Compliancekontrolle

### FSH- und Östradiolkonzentrationen:

*Tabelle 43: Follikel stimulierendes Hormon-Konzentration (FSH) in mU/ml bei Visite II und Östradiolkonzentration in pg/ml der Teilnehmerinnen der Gruppe Locol bzw. Locol und Merigest zum Zeitpunkt der Visiten II, III und IV nach "Per Protocol" Ansatz.*

#### Gruppe Locol

Patientin	FSH Visite II	Östradiol Visite II	Östradiol Visite III	Östradiol Visite IV
1	83,8	27	18	38
2				
3	100,3	18	21	32
4	54,9	12	16	14
5	77,1	< 25	< 25	< 25
6	82,4	< 25	33	40
7	108,6	< 25	< 25	35
8	97,3	47	< 25	39
9	69,0	< 25	< 25	< 25
10	83,5	< 25	25	< 25

#### Gruppe Locol und Merigest

Patientin	FSH Visite II	Östradiol Visite II	Östradiol Visite III	Östradiol Visite IV
1	57,1	< 5	438	592
2	55,5	< 5	550	149
3	54,1	8	312	
4	48,8	< 20	106	105
5	123,2	< 25	211	147
6	162,5	< 25	103	199
7	40,5	< 25	142	161
8	102,5	< 25		
9	102,6	< 25		
10	98,7	< 25	234	209

## **Kontrollparameter:**

### **Gruppe Local:**

*Table 44a: Kontrollparameter (Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), Bilirubin gesamt, Kreatinin, Kreatinkinase (CK), C-reaktives Protein (CRP) und Glukose) der einzelnen Patientinnen der Gruppe Local für die Visiten II, III und IV mit Angabe des jeweiligen Referenzbereiches. Angegeben in der jeweiligen Einheit des Referenzbereichs.*

### **Patientin 1 der Gruppe Local:**

<b>Parameter</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>	<b>Referenzbereich</b>
AST	17	17	17	< 33 U/l
ALT	15	17	12	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	83	88	74	< 105 U/l
Gamma-GT	27	31	21	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	6	4	6	2-21 µmol/l
Kreatinin	212	182	173	58-96 µmol/l
CK	55	59	65	< 155 U/l
CRP	19,9	20,0	32,5	< 5 mg/l
Glukose	150	114	85	70-115 mg/dl

### **Patientin 2 der Gruppe Local:**

ausgeschieden in Phase 0, daher keine Laborwerte

*Fortsetzung*

Fortsetzung Tabelle 44a

**Patientin 3 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	27	27	35	< 33 U/l
ALT	19	23	28	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	88	81	86	< 105 U/l
Gamma-GT	50	83	119	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	16	11	16	2-21 µmol/l
Kreatinin	86	82	84	58-96 µmol/l
CK	70	52	59	< 155 U/l
CRP	3,6	2,1	2,5	< 5 mg/l
Glukose	113	120	100	70-115 mg/dl

**Patientin 4 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	19	18	17	< 33 U/l
ALT	18	17	18	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	100	108	101	< 105 U/l
Gamma-GT	38	60	50	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	9	11	8	2-21 µmol/l
Kreatinin	91	88	94	58-96 µmol/l
CK	100	87	87	< 155 U/l
CRP	4,5	5,4	5,1	< 5 mg/l
Glukose	134	150	176	70-115 mg/dl

Fortsetzung



Fortsetzung Tabelle 44a

**Patientin 5 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	17	27	20	< 33 U/l
ALT	19	46	22	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	70	90	71	< 105 U/l
Gamma-GT	15	69	32	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	9	8	9	2-21 µmol/l
Kreatinin	74	73	78	58-96 µmol/l
CK	53	48	49	< 155 U/l
CRP	1,0	< 0,5	< 0,5	< 5 mg/l
Glukose	92	93	98	70-115 mg/dl

**Patientin 6 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	25	21	19	< 33 U/l
ALT	25	38	26	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	117	155	138	< 105 U/l
Gamma-GT	157	339	294	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	7	7	7	2-21 µmol/l
Kreatinin	87	96	87	58-96 µmol/l
CK	123	139	136	< 155 U/l
CRP	5,3	5,1	5,9	< 5 mg/l
Glukose	84	87	82	70-115 mg/dl

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 44a

**Patientin 7 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	19	18	19	< 33 U/l
ALT	24	24	26	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	63	70	74	< 105 U/l
Gamma-GT	24	32	30	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	9	8	9	2-21 µmol/l
Kreatinin	94	85	73	58-96 µmol/l
CK	137	174	175	< 155 U/l
CRP	1,6	1,3	0,6	< 5 mg/l
Glukose	97	86	89	70-115 mg/dl

**Patientin 8 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	15	18	29	< 33 U/l
ALT	19	26	40	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	83	90	95	< 105 U/l
Gamma-GT	21	27	39	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	12	8	11	2-21 µmol/l
Kreatinin	96	82	92	58-96 µmol/l
CK	104	111	103	< 155 U/l
CRP	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 5 mg/l
Glukose	88	97	99	70-115 mg/dl

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 44a

**Patientin 9 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	21	23	24	< 33 U/l
ALT	23	23	25	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	63	63	82	< 105 U/l
Gamma-GT	12	13	17	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	9	12	7	2-21 µmol/l
Kreatinin	98	94	91	58-96 µmol/l
CK	110	143	145	< 155 U/l
CRP	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 5 mg/l
Glukose	116	121	130	70-115 mg/dl

**Patientin 10 der Gruppe Local:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	25	24	23	< 33 U/l
ALT	29	24	26	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	91	85	85	< 105 U/l
Gamma-GT	41	18	18	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	8	10	7	2-21 µmol/l
Kreatinin	76	75	66	58-96 µmol/l
CK	82	122	105	< 155 U/l
CRP	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 5 mg/l
Glukose	90	89	96	70-115 mg/dl

### **Gruppe Locol und Merigest:**

*Tabelle 44b: Kontrollparameter (Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), Bilirubin gesamt, Kreatinin, Kreatinkinase (CK), C-reaktives Protein (CRP) und Glukose) der einzelnen Patientinnen der Gruppe Locol und Merigest für die Visiten II, III und IV mit Angabe des jeweiligen Referenzbereiches. Angegeben in der jeweiligen Einheit des Referenzbereichs.*

#### **Patientin 1 der Gruppe Locol und Merigest:**

<b>Parameter</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>	<b>Referenzbereich</b>
AST	7	16	18	< 33 U/l
ALT	12	18	21	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	72	37	30	< 105 U/l
Gamma-GT	18	9	12	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	13	11	9	2-21 µmol/l
Kreatinin	86	83	90	58-96 µmol/l
CK	60	148	116	< 155 U/l
CRP	< 3,16	< 3,16	4,46	< 5 mg/l
Glukose	128	125	150	70-115 mg/dl

#### **Patientin 2 der Gruppe Locol und Merigest:**

<b>Parameter</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>	<b>Referenzbereich</b>
AST	10	20	20	< 33 U/l
ALT	14	18	19	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	85	85	47	< 105 U/l
Gamma-GT	36	16	14	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	8	7	10	2-21 µmol/l
Kreatinin	76	73	74	58-96 µmol/l
CK	36	79	150	< 155 U/l
CRP	<3,14	3,42	<3,16	< 5 mg/l
Glukose	88	88	87	70-115 mg/dl

*Fortsetzung*

*Fortsetzung Tabelle 44b*

**Patientin 3 der Gruppe Local und Merigest:**

Ausschluss in Phase II

<b>Parameter</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>	<b>Referenzbereich</b>
AST	23	22		< 33 U/l
ALT	24	24		< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	71	58		< 105 U/l
Gamma-GT	37	25		< 35 U/l
Bilirubin gesamt	8	11		2-21 µmol/l
Kreatinin	85	72		58-96 µmol/l
CK	124	134		< 155 U/l
CRP	3,7	8,5		< 5 mg/l
Glukose	220	117		70-115 mg/dl

**Patientin 4 der Gruppe Local und Merigest:**

<b>Parameter</b>	<b>Visite II</b>	<b>Visite III</b>	<b>Visite IV</b>	<b>Referenzbereich</b>
AST	17	16	18	< 33 U/l
ALT	23	18	16	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	96	91	74	< 105 U/l
Gamma-GT	43	39	36	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	13	16	14	2-21 µmol/l
Kreatinin	85	73	75	58-96 µmol/l
CK	116	84	91	< 155 U/l
CRP	0,7	1,3	2,1	< 5 mg/l
Glukose	100	86	96	70-115 mg/dl

*Fortsetzung*

Fortsetzung Tabelle 44b

**Patientin 5 der Gruppe Local und Merigest:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	21	18	17	< 33 U/l
ALT	23	18	25	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	62	53	51	< 105 U/l
Gamma-GT	15	8	21	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	15	10	10	2-21 µmol/l
Kreatinin	77	82	81	58-96 µmol/l
CK	182	157	127	< 155 U/l
CRP	5,8	1,3	2,4	< 5 mg/l
Glukose	86	95	94	70-115 mg/dl

**Patientin 6 der Gruppe Local und Merigest:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	14	10	13	< 33 U/l
ALT	13	9	18	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	55	78	64	< 105 U/l
Gamma-GT	17	13	21	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	7	5	<4	2-21 µmol/l
Kreatinin	81	64	86	58-96 µmol/l
CK	77	53	47	< 155 U/l
CRP	< 0,5	2,8	10,8	< 5 mg/l
Glukose	102	98	115	70-115 mg/dl

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 44b

**Patientin 7 der Gruppe Local und Merigest:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	21	16	17	< 33 U/l
ALT	21	17	14	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	45	30	34	< 105 U/l
Gamma-GT	22	17	20	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	8	11	12	2-21 µmol/l
Kreatinin	77	87	90	58-96 µmol/l
CK	133	59	68	< 155 U/l
CRP	1,0	1,0	< 0,5	< 5 mg/l
Glukose	80	80	82	70-115 mg/dl

**Patientin 8 der Gruppe Local und Merigest:**

Ausschluss in Phase I

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	16			< 33 U/l
ALT	19			< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	77			< 105 U/l
Gamma-GT	40			< 35 U/l
Bilirubin gesamt	9			2-21 µmol/l
Kreatinin	108			58-96 µmol/l
CK	74			< 155 U/l
CRP	7,2			< 5 mg/l
Glukose	106			70-115 mg/dl

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 44b

**Patientin 9 der Gruppe Local und Merigest:**

Ausschluss in Phase I

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	25			< 33 U/l
ALT	23			< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	79			< 105 U/l
Gamma-GT	9			< 35 U/l
Bilirubin gesamt	10			2-21 µmol/l
Kreatinin	77			58-96 µmol/l
CK	69			< 155 U/l
CRP	< 0,5			< 5 mg/l
Glukose	87			70-115 mg/dl

**Patientin 10 der Gruppe Local und Merigest:**

Parameter	Visite II	Visite III	Visite IV	Referenzbereich
AST	46	47	28	< 33 U/l
ALT	86	84	68	< 35 U/l
Alkalische Phosphatase	65	154	101	< 105 U/l
Gamma-GT	67	176	168	< 35 U/l
Bilirubin gesamt	14	11	11	2-21 µmol/l
Kreatinin	88	85	93	58-96 µmol/l
CK	83	91	37	< 155 U/l
CRP	2,0	25,3	16,5	< 5 mg/l
Glukose	78	73	78	70-115 mg/dl



## **9.0 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Hanke für die freundliche Überlassung des Themas, die gute Betreuung auch nach seinem beruflichen Wechsel nach Esslingen-Ruit und die immer gewährte schnelle Unterstützung bei aufkommenden Schwierigkeiten. Mit seiner umgänglichen Art sorgte er stets für eine positive und motivierende Stimmung.

Herzlich bedanken möchte ich mich des Weiteren bei Herrn Dr. med. Andreas Tosch, der mir nicht nur durch die tatkräftige Unterstützung beim Einschlussverfahren den Einstieg wesentlich erleichterte, sondern dessen (Haus-)Tür selbst nach seinem Ausscheiden aus der Abteilung für Fragen, Diskussionen und Probleme jeglicher (nicht nur medizinischer) Natur immer offenstand.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Dr.rer. nat. Dipl. Chem. Harald Seeger sowie Herrn Prof. Dr.med. Dipl.Chem. Dr.rer.nat. Alfred O. Mück für die gute Zusammenarbeit trotz der räumlichen Distanz.

Dank auch der Abteilung Angiologie der Inneren Medizin II des Universitätsklinikums Ulm, insbesondere Frau Margret Zweigle. Die freundliche Atmosphäre sowie die stete Hilfsbereitschaft ermöglichten ein angenehmes Arbeitsumfeld. Ferner möchte ich Frau Christina Lenz sowie den übrigen Labormitarbeitern danken, die mir nicht nur bei Problemen mit der Zentrifuge geduldig mit Rat und Tat zur Seite standen.

Herzlichen Dank

- Meinen Patientinnen, durch die und von denen ich Vieles gelernt habe.
- Meinen Freunden, für so manch geliehenes Ohr wie auch für viele geteilte Stunden während dieser Zeit, verbunden mit Anregungen und konstruktiver Kritik.

Der größte Dank aber gilt meiner Familie sowie Volker, die mich während der gesamten Zeit auch in schwierigen Abschnitten immer liebevoll unterstützten und bestärkten, so dass letztlich Alles machbar wurde.....

## **10.0 Lebenslauf**

Geboren am 20.01.1980 in Göppingen/Fils

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. med. dent. Peter Müller, Zahnarzt  
Dr. med. dent. Augusta Raible-Müller, Zahnärztin

Geschwister Eva Müller, Studentin der Wirtschafts- und Gesellschafts-  
kommunikationswissenschaften, Berlin

Hans-Peter Müller, Bankkaufmann, Student der  
Wirtschaftsingenieurwissenschaften FH Esslingen.

Ausbildung:

1986-1990 Grundschule Hardtschule Ebersbach

1990-1999 Raichberg-Gymnasium Ebersbach

1999 Allgemeine Hochschulreife

WS 99-SS 01 Grundstudium der Humanmedizin an der Universität Ulm

2001 Physikum

2002 1. Staatsexamen

Frühjahr 2005 2. Staatsexamen

31.Mai 2006 3. Staatsexamen

Seit 17.7.2006 Assistenzärztin Neurologische Universitätsklinik Ulm