JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MUECK AO, SEEGER H

Hormone und Statine - Was spricht für eine Kombination?

Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Schweiz), 9-19
Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Deutschland) 10-20
Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Österreich) 14-25

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



A. O. Mueck, H. Seeger

Hormone und Statine – Was spricht für eine Kombination?

Hormons and Statins – What are the arguments for combining the two?

Summary

Combining HRT with statins leads to further improvement of the positive effects on lipid profile and this is at present the most important reason in favour of the combination. Realised for HRT and now becoming increasingly apparent for statins too, is the importance of lipid independent effects, so that the class is only insufficiently characterised by the label "lipid reducer". Direct vascular effects in particular can contribute to cardiovascular prevention demonstrated for statins. Effects of this kind have so far not been examined for the combination of estrogens with statins. In our studies we found effects on markers of endothelial function and on vascular muscle cell proliferation, which were partly very strong and are regarded as positive. Sometimes the effects were increased in the combination, but in general the statin proved to be the more effective substance. Regarding the present discussion of advantages and risks of HRT for the treatment of patients with pre-existing cardiovascular diseases it appears to be of great importance to assess the combination with statins in clinical intervention studies with regard to this specific indication. This is at present the most important consequence from the presently available data concerning the combination of both substance classes. Furthermore, there are good indications that the combination with statins might also have advantages concerning osteoporosis and dementia as proven or potential indications of HRT. Present data is definitely not sufficient yet to be able to make recommendations on this topic. Interesting experimental results, the relevance of which is still unclear, show that statins can inhibit carcinomas (especially breast) and these effects can be modified by combination with estrogens. There are indications of substance specific effects, especially regarding side effects and interactions of statins, which should be taken into account when used or combined with HRT.

Key words: *hormone replacement therapy, statins, combination, therapy, lipids, non-lipid effects*

Zusammenfassung

Durch Kombination einer HRT mit Statinen lassen sich positive Wirkungen im Lipidprofil weiter verstärken, dies ist derzeit der wichtigste Grund für die Kombination. Wie für die HRT, so wird jedoch auch für Statine die Bedeutung von „lipidunabhängigen Effekten" immer mehr erkannt, weshalb die Stoffklasse durch die Bezeichnung „Lipidsenker" nur sehr unzureichend charakterisiert ist. So können vor allem auch direkte Gefäßwirkungen zu der für Statine nachgewiesenen kardiovaskulären Prävention beitragen. Diesbezügliche Effekte bei Kombination von Statinen mit Estrogenen waren bisher noch nicht geprüft worden. In eigenen Untersuchungen konnten wir feststellen, daß zum Teil ausgeprägte, als positiv zu beurteilende Effekte auf Marker der Endothelfunktion und auf die Gefäßmuskelzellproliferation erfolgen. Teilweise wurden diese Wirkungen durch die Kombination verstärkt, im allgemeinen erwies sich allerdings das Statin als die effektivere Substanz. Im Zusammenhang mit der aktuellen Diskussion zum Nutzen und/oder Risiko einer HRT bei Behandlung von Patientinnen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen erscheint es daher besonders wichtig, die Kombination mit Statinen in diesem Indikationsbereich in klinischen Interventionsstudien zu prüfen. Dies ist die derzeit wichtigste Konsequenz aus den zu der Kombination beider Substanzklassen bisher vorliegenden Daten. Darüber hinaus gibt es jedoch auch gute Hinweise, daß auch für die Osteoporose und Demenz als gesicherte bzw. potentielle Indikationsbereiche der HRT die Kombination mit Statinen Vorteile bringen könnte. Das vorliegende Datenmaterial reicht jedoch keinesfalls aus, um hierzu bereits Empfehlungen zu geben. Interessant, aber in der Relevanz noch völlig offen, sind experimentelle Ergebnisse, wonach Statine bestimmte Karzinome (v. a. Mamma) hemmen können und diese Wirkungen durch Kombination mit Estrogen moduliert werden können. Es gibt Hinweise auf substanzspezifische Wirkungen, v. a. hinsichtlich Nebenwirkungen und Interaktionen der Statine, die bei deren Einsatz bzw. bei Kombination mit HRT berücksichtigt werden sollten.

Hormone und Statine – Was spricht für eine Kombination?

Die Statine dürften mit zu den interessantesten Stoffen gehören, die in den letzten 30 Jahren entwickelt wurden. Sie entfalten ihre Wirkung primär über die Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese, der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym A) (Abb. 1). Damit können sie vor allem den Lipidstoffwechsel beeinflussen – und lange Zeit wurde nur dieser Wirkeffekt beachtet, weshalb die Statine zumeist als „Lipidsenker" bezeichnet werden. Aufgrund des derzeitigen Indikationsprofils der Statine erscheinen auch in der Tat noch in erster Linie die Effekte im Lipidstoffwechsel interessant. Die Begründung für eine Kombination von Statinen mit einer Hormonsubstitution ergibt sich daher auch

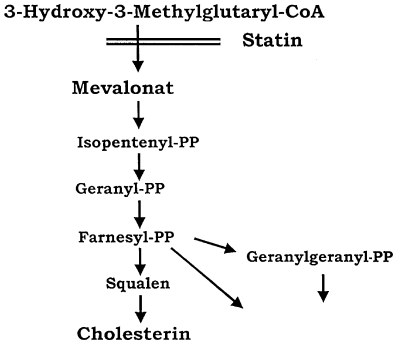
For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

primär aus den bekannten positiven Wirkungen beider Substanzklassen auf das Lipidprofil.

Kombination – nicht nur der Lipide wegen

Wie im folgenden ausgeführt wird, könnte es jedoch zukünftig Gründe weit über diesen Indikationsbereich hinaus geben, Statine und HRT zu kombinieren; sie lassen sich als „lipidunabhängige Wirkungen" beschreiben. Wie für Sexualsteroide, so werden auch für Statine zunehmend direkte vaskuläre Wirkungen entdeckt, die zu einer Verbesserung der Endothelfunktion sowie zu verschiedenen protektiven Effekten hinsichtlich der Entwicklung oder auch Progression der Arteriosklerose führen können. Klinisch erscheint dies bereits heute von weitreichender Bedeutung, da offensichtlich Wirkmechanismen der Statine im kardiovaskulären System viel schneller greifen, als dies mit Veränderungen im Lipidprofil zu erklären wäre – ganz analog den Sexualsteroiden (im positiven und negativen Sinne!). Für die Statine werden dabei in jüngster Zeit im Zusammenhang mit einem möglichen Einsatz beim akuten koronaren Syndrom v. a. auch Mechanismen hinsichtlich Plaquestabilisierung oder direkter antiarrhythmischer Wirkungen diskutiert. Hierzu erscheinen Untersuchungen besonders wichtig, inwieweit gleichartige oder gegenläufige Effekte der Hormone bestehen könnten. Im folgenden werden zu diesem klinisch besonders wichtigen Bereich zusammenfassend auch die Ergebnisse eigener experimenteller Untersuchungen beschrieben.

Abbildung 1: Wirkmechanismen von Statinen im Biosyntheseweg von Cholesterin (Wirkmechanismus von Bisphosphonaten: Die Hemmung von Farnesyl-PP führt zur Hemmung der Biosynthese prenylierter Proteine und damit von Signalproteinen in der Osteoklasten-Zellmembran; PP = Pyrophosphat)



Überraschend sind neueste Erkenntnisse, nach denen sich Synergien zwischen den beiden Substanzklassen nicht nur für kardiovaskuläre Indikationen, sondern auch für die Prävention bzw. Behandlung der Osteoporose und Demenzen ergeben können, d. h. auf bisher für die HRT ausgewiesenen bzw. potentiellen Therapiegebieten. Besonders interessant erscheint die jüngst entdeckte Potenz von Statinen, die Proliferation bestimmter Karzinome zu hemmen, zumindest in experimentellen *In-vitro*-Modellen, wie v. a. dem Mammakarzinom.

Aus biochemischer bzw. molekularbiologischer Sicht können dabei zum Teil gleichartige Wirkmechanismen erfolgen, die auch für die Veränderungen im Lipidbereich verantwortlich sind, d. h. Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese durch die primäre Blockierung des Schlüsselenzyms im Mevalonat-Pathway. In jüngster Zeit werden jedoch zunehmend weitere Mechanismen erkannt; z. B. entstehen im Zuge der Cholesterinbiosynthese gleichzeitig Metabolite wie Isoprenoide, die Wirkungen unmittelbar auf die Zelle, auf die Zellteilung oder auch auf Zellfunktionen wie Proliferation und Entzündungsreaktionen haben können – Hemmung der Zellproliferation und antiinflammatorische Effekte von Statinen sind so zu erklären (Abb. 1). Weiters sind – wie bei den Hormonen – auch schon substanzspezifische Wirkungen der verschiedenen Statine erkannt, z. B. Unterschiede im lipophilen/hydrophilen Verhalten und damit in der Fähigkeit, in Zellen wie Gefäßmuskelzellen oder Osteoblasten einzudringen, oder in der Potenz der Elektrophilie, d. h. in der Fähigkeit, Elektronen bzw. Radikale zu binden. Letzteres ist von enormer Bedeutung z. B. hinsichtlich Radikalfängereigenschaften oder der Interaktionsmöglichkeiten, die substanzspezifisch unterschiedlich sind und bei der Therapie mit Statinen wegen zwar seltener, aber gefährlicher, zum Teil tödlicher Nebenwirkungen unbedingt berücksichtigt werden sollten.

Kardiovaskuläre Protektion? Klinische Daten zu HRT und Statinen

Bei Frauen in der Postmenopause stehen die Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen an erster Stelle der Sterblichkeitsrate, noch vor den Krebserkrankungen. Somit hat die Frage einer möglichen kardiovaskulären Protektion durch Statine und Hormone hohe klinische Relevanz. Lange Zeit gab es kaum Zweifel daran, daß eine Prävention der kardiovaskulären Erkrankungen durch eine Estrogensubstitution möglich sei. Erste klinische Interventionsstudien wie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) und ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) deuten allerdings darauf hin, daß zumindest hinsichtlich einer Sekundärprävention mit equinen Estrogenen kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat in der Dosis 0,6 mg bzw. 2,5 mg pro die kein Nutzen erzielt werden dürfte [1, 2]. Für die Primärprävention fehlen prospektiv randomisierte Studien mit klinischen End-

punkten; es liegen allerdings über 40 Kohorten- und Fallkontrollstudien vor, die in der weit überwiegenden Zahl einen Benefit durch eine Estrogensubstitution aufweisen [3, 4].

Keinen Zweifel an einer Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gibt es jedoch für die Therapie mit Statinen; mittlerweile gilt dies nicht nur für Männer, sondern auch für Frauen als nachgewiesen; sowohl für Frauen in der reproduktiven Phase als auch für Frauen in der Postmenopause konnte in verschiedenen Studien eine Reduktion der Mortalität um mehr als 30 % erzielt werden [5]. In jüngster Zeit wird spezifisch auch ein protektiver Effekt mit Statinen wie Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin hinsichtlich Hirninsult für Patienten mit koronaren Herzerkrankungen diskutiert; entsprechende Interventionsstudien dazu haben allerdings gerade erst begonnen [6]. Dabei sollen vor allem günstige Endotheleffekte, d. h. „non-lipid-Effekte", zur Wirkung kommen – diesbezüglich könnten sich einzelne Statine in ihrer Wirkung beträchtlich unterscheiden [6, 7]. Vermutlich ist auch eine effektive Primärprävention hinsichtlich koronarer Herzerkrankungen mit Statinen möglich. Dies wird allerdings derzeit bei postmenopausalen Frauen, speziell mit nur milder Hypercholesterinämie, nicht empfohlen, wobei wohl auch Kostengründe eine Rolle spielen.

Hinweise zum Wert einer Kombination von HRT und Statinen hinsichtlich einer kardiovaskulären Prävention ergeben sich bisher nur aus der HERS-Studie [1]. In dieser bislang für die HRT einzigen randomisierten, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführten Interventionsstudie zur Sekundärprävention wurde ein Teil der Patientinnen neben der HRT zusätzlich mit Lipidsenkern therapiert, insbesondere aus der Gruppe der Statine. Dieser Anteil lag zu Beginn der Studie bei 18 % der insgesamt 1380 Patientinnen, in der Placebogruppe war er mit 22 % der insgesamt 1383 Patientinnen signifikant höher; es wurde daher argumentiert, daß durch die Statine eine Prognoseverbesserung in der Placebogruppe erreicht wurde [8]. Da die statistische Adjustierung für diesen Unterschied jedoch keine Änderung im Gesamtergebnis gebracht hat [1], ist diese Folgerung eher fraglich. Auffallend ist jedoch ein um 50 % reduziertes Thromboserisiko für die Frauen unter Statinen im Vergleich zu Frauen ohne Statinbehandlung, wie in einer kürzlichen Nachanalyse festgestellt wurde [9]. Dies kann als Hinweis auf besonders günstige direkte Gefäßeffekte der Statine, d. h. „non-lipid-Effekte", gesehen werden.

Lipidstoffwechsel – additive Effekte nachgewiesen

Wie eingangs ausgeführt, wird derzeit (noch) die Kombination beider Substanzklassen nahezu ausschließlich deshalb angewandt, um eine Verbesserung des Lipidprofils bei hypercholesterinämischen Frauen in der Postmenopause zu erzielen, die zudem unter menopausalen Beschwerden leiden. Bei den genannten klinischen Studien mit Statinen mit Nachweis einer kardiovaskulären Protektion dürften Effekte im Lipidprofil sicher mit eine Rolle gespielt haben. Möglicherweise wurden diese Wirkungen allerdings bisher überbewertet. Was allein den Nachweis der erzielten Veränderungen im Lipidprofil betrifft, so konnte bisher in mindestens sieben Studien gezeigt werden, daß sich durch Kombination von Statinen mit Hormonen eine Verbesserung erreichen läßt, wenn auch nicht für alle Lipidkomponenten in den verschiedenen Studien immer signifikant [10–16]. Hierbei erscheint besonders günstig, daß beide Substanzgruppen in teilweise unterschiedlicher Weise das Lipidprofil beeinflussen.

Als Estrogenkomponente wurden bisher ausschließlich equine Estrogene, zumeist in der Dosierung 0,625 mg/die geprüft, die bekanntlich effektiv LDL-Cholesterin senken, aber auch HDL-Cholesterin erhöhen können. Als Statine wurden in diesen Studien Simvastatin [10–12, 14, 15], Pravastatin [16] und Lovastatin [13] in unterschiedlichen Dosierungen verwendet. Die Dauer der Studien lag zwischen 2 und 6 Monaten, im Grunde zu kurz, um eine sichere Einschätzung v. a. hinsichtlich der Wirkung auf HDL-Cholesterin zu gewährleisten [17]. Die Studienanlagen waren allerdings zumeist sorgfältig gewählt, d. h. prospektiv, randomisiert vergleichend oder crossover durchgeführt. Dabei wurden zumeist zwischen 20–50 Frauen geprüft. Eine detaillierte vergleichende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse der Studien zum Lipidstoffwechsel wird an anderer Stelle gegeben [18].

Zusammengefaßt konnte in diesen Studien nachgewiesen werden, daß beide Substanzklassen LDL-Cholesterin nahezu immer signifikant senken und HDL-Cholesterin erhöhen können. In der Kombination wurden diese Effekte zumeist verstärkt, bedingt durch stärkere Wirkungen der Statine auf LDL- und stärkere Estrogeneffekte auf HDL-Cholesterin. Die Statine senken jedoch auch die Triglyzeride, welche durch orale Estrogensubstitution erhöht werden. Die klinische Relevanz wird kontrovers beurteilt, aber die erzielten Veränderungen sind in bestimmten Situationen, wie bei Vorliegen eines Metabolischen Syndroms, sicher von praktischer Bedeutung. Durch Kombination von Statinen und transdermalem Estradiol läßt sich dieser negative Effekt vermeiden. Estrogene können hingegen das Lipoprotein(a) reduzieren, das als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt und ein wichtiger Marker sowohl für das Gerinnungs-/Fibrinolyse-Geschehen als auch für den Lipidstoffwechsel darstellt. Statine, wie nahezu auch alle anderen Lipidsenker, haben auf Lipoprotein(a) keinen

Einfluß. Somit erweist sich die Kombination von Hormonen mit Statinen hier als besonders positiv.

Durch eine individuell angepaßte Wahl der Applikationsform – oral oder transdermal verabreichte Hormone – sowie auch durch die jeweilige differenzierte Wahl eines geeigneten Gestagens, mit dem die Estrogensubstitution in der Regel kombiniert werden muß, lassen sich einzelne Effekte auf das Lipidprofil noch weitergehend verstärken. Zum Beispiel kann durch transdermale Applikation von Estradiol und Kombination mit oralem oder auch transdermalem Norethisteronacetat, d. h. Verwendung des Kombipflasters, eine besonders starke Triglyzeridsenkung erreicht werden [17]. Dies kann bei Hypertriglyzeridämien ausgenützt werden, insbesondere im Zusammenhang mit bestimmten internistischen Erkrankungen wie Pankreatitis, Diabetes mellitus, nephrotischem oder v. a. auch Metabolischem Syndrom. Gleichzeitig verstärkt sich bei Kombination mit C19-Gestagenen der Estrogeneffekt auf das wichtige Lipoprotein(a). Demgegenüber wird man bei isolierten Hypercholesterinämien eher die orale Applikation des Estrogens und die Kombination mit einem Gestagen aus der C21-Reihe bevorzugen, um einen negativen Effekt auf HDL zu vermeiden [19]. Somit hat eine Kombination aus Statin und Estrogen ein interessantes Wirkprofil auf die Lipide, wobei die Art der Hormonsubstitution differenziert gewählt werden sollte.

Osteoporose – neuer Indikationsbereich für die Kombination?

Bereits seit langem gilt für die Hormonsubstitution der präventive Wert hinsichtlich einer Postmenopausen-Osteoporose als gesichert, obwohl immer wieder darauf hingewiesen wird, daß bis heute Studien zum Nachweis auf das Frakturrisiko spärlich sind [20]. In einer Medline-Analyse findet man allerdings 141 Publikationen, die zwischen 1977 und 1997 veröffentlicht wurden, wovon 37 als randomisierte, qualitativ gute Studien zumindest hinsichtlich densitometrischer Messungen zu betrachten sind, die zumeist auf den Wert einer HRT für die Primärprävention hinweisen. Frakturanalysen waren jedoch häufig unvollständig und nahezu immer nur sekundäre Studienendpunkte. Auch eine kürzlich publizierte Metaanalyse mit Bewertung von 22 Studien mit insgesamt 8800 Frauen kommt zu diesem Ergebnis [21]; berechnet wurden eine signifikante 27 %-Reduktion nichtvertebraler Frakturen und bis 40 % Reduktion des Risikos für Hüft- und Radiusfrakturen, wobei diese Risikoreduktion allerdings für Frauen über 60 Jahre deutlich vermindert wird. Bemängelt wird jedoch auch in dieser Metaanalyse, daß Studien mit Frakturrisiko als Primärendpunkt fehlen. Dies bedeutet jedoch nicht, daß eine HRT diesen Effekt nicht haben kann, denn auch der diesbezügliche Negativnachweis fehlt.

So wurde erst kürzlich eine prospektive, kontrollierte dänische Kohortenstudie mit 2016 primär gesunden Frauen publiziert, in der eine ca. 50%ige Reduktion der Frakturen beobachtet wurde [22]. Für die Sekundärprävention, d. h. bei bereits vorliegender Osteoporose, gibt es allerdings in der Tat nur einige unkontrollierte Studien mit Nachweis insbesondere der Reduktion von Hüftfrakturen und vier kontrollierte Studien an kleinen Kollektiven. Demgegenüber ist mit anderen Regimen der Nachweis sowohl für eine Primär- als auch Sekundärprävention in randomisierten Studien und großen Kollektiven sicher erbracht worden, wie v. a. für die Bisphosphonate hinsichtlich vertebraler und nichtvertebraler Frakturen und für Raloxifen in der MORE-Studie zumindest hinsichtlich der Reduktion von vertebralen Frakturen. Es steht somit fest, daß wir für die HRT dringend solche Studien benötigen. Trotz dieser Einschränkungen dürfte zumindest der prinzipielle Wert einer HRT für die Primärprävention weitgehend als gesichert gelten, wobei hier weitere Einschränkungen hinsichtlich des Beginns und v. a. auch der Dauer einer solchen Therapie nicht diskutiert werden.

Ziemlich überraschend kam 1999 mit einer Publikation in „Science" erstmals der Hinweis, daß auch durch die Substanzklasse der Statine eine Osteoprotektion möglich erscheint [23]. Mittels *In-vitro*- und Tierversuchen wiesen Mundy et al. nach, daß durch Statine eine starke Stimulation der Knochenformation erfolgen kann (90%ige Zunahme des trabekulären Knochenvolumens bei ovarektomierten Ratten). Als Wirkmechanismus wird dabei angenommen, daß die Osteoblastenstimulation indirekt über eine Osteoklastenhemmung zustandekommt [23, 24]: Durch die statininduzierte Hemmung der HMG-CoA-Reduktase wird primär die Bildung der Mevalonsäure inhibiert, wodurch in der Folge die cholesterinabhängige Biosynthese von prenylierten Proteinen gehemmt wird, die für eine reguläre Osteoklastenfunktion notwendig ist. Interessanterweise wird für Bisphosphonate ebenfalls ein Wirkmechanismus mit Hemmung in dieser Biosynthesekaskade, beginnend mit Acetyl-Coenyzm A, angenommen, allerdings mit einer Hemmung erst an einer späteren Stelle des Biosyntheseweges.

Obwohl auch für die Wirkmechanismen der Estrogene am Knochen noch eine Reihe von Fragen offen sind und möglicherweise auch der Mevalonat-Biosyntheseweg beeinflußt werden kann, kann als gesichert gelten, daß es im Vergleich zu Statinen unterschiedliche Angriffspunkte gibt. Es erscheint daher durchaus möglich, daß die Kombination mit Statinen zu einer Verstärkung der Osteoprotektion führen kann, möglicherweise mit dem Ergebnis

einer verbesserten Wirkung auch hinsichtlich der Sekundärprävention.

Was den klinischen Nachweis betrifft, so können Interventionsstudien für die Kombination von HRT und Statinen zu dieser Fragestellung noch nicht vorliegen. Es liegen jedoch mindestens sechs Analysen aus Datenpoolen bzw. Nachanalysen von Studien mit Statinen (mit primär anderen Studienendpunkten) vor, in denen untersucht wird, inwieweit Statine ein osteoporosebedingtes Frakturrisiko senken können, obwohl dieser potentiell neue Indikationsbereich gerade erst entdeckt wurde. Dies mag darauf hinweisen, welche klinische Bedeutung man dieser möglichen Indikation einräumt. Primär beeindruckend sind dabei die positiven Ergebnisse zweier großangelegter Fallkontrollstudien: Wang et al. [25] verglichen 1222 Patienten nach Hüftfrakturen mit einer v. a. nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe (n = 4888) und fanden eine signifikante 43 %-Reduktion des Risikos bei Anwendung von Statinen. Meier et al. [26] verglichen 3940 Patienten mit unterschiedlichen Frakturen mit einer wiederum v. a. nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe (n = 23.398) und fanden mit einer 45%igen Risikoreduktion eine nahezu gleiche osteoprotektive Wirkung durch Statine. In beiden Studien zeigten andere „Lipidsenker" keinerlei auffälligen Effekt hinsichtlich der Beeinflussung der Häufigkeit von Frakturen.

Allerdings wurden in einer anderen, gerade publizierten Analyse, die wie Meier et al. [26] die „UK-based General Practice Research Database" verwendete, aber insgesamt 160.000 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren auswertete, diese positiven Ergebnisse nicht bestätigt [27], für keine der berechneten Frakturraten (Hüfte, Wirbelkörper, Radius) ergab sich eine statistische Signifikanz, begründet möglicherweise durch die größere Zahl der einbezogenen Patienten [28]. Auch in einer gerade publizierten Re-Analyse einer australischen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit insgesamt 9014 Patientinnen (Nachauswertung der LIPID-Studie) ließ sich ein osteoprotektiver Effekt nicht nachweisen [29]: Unter Pravastatin wurden 175 und unter Placebo 183 Frakturen festgestellt. Die Autoren weisen jedoch selbst darauf hin, daß die untersuchten Patienten hinsichtlich osteoporotischer Befunde nicht ausgewählt waren und daß die Frakturhäufigkeit kein verläßliches Maß für Änderungen im Knochenstoffwechsel darstellt.

Entsprechende Nachanalysen sind auch für andere abgeschlossene bzw. laufende Studien mit Statinen zu erwarten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß solche Nachanalysen für Studien mit primär anderen Studienzielen immer mit Fehlern behaftet sein können. Es bleibt daher abzuwarten, ob sich die experimentell positiven Ergebnisse sowie auch die genannten positiven Beobachtungsstudien durch randomisierte Kontrollstudien bestätigen lassen. Die Osteoprävention könnte dann ein weiterer Grund dafür sein, eine HRT mit Statinen zu kombinieren.

M. Alzheimer – Wirkmechanismen sprechen für eine Kombination

Die Alzheimer'sche Erkrankung ist die häufigste Form der Demenz. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung geht man davon aus, daß sich die Zahl dieser Patienten in den nächsten 50 Jahren verdreifachen wird. Dabei ist die Prävalenz für Frauen etwa doppelt so hoch wie für Männer. Wie eine Auswertung der bekannten Framingham-Studie zeigt, werden bereits in den nächsten zwei Jahrzehnten schätzungsweise 30–50 % der über 85jährigen Frauen an einem M. Alzheimer erkranken [30].

Unter HRT zeigen epidemiologische Daten eine Reduktion des Risikos für M. Alzheimer um ca. 50 % (Primärprävention), wobei allerdings bisher nur 10 Fallkontroll- und 4 Kohortenstudien vorliegen [31, 32]. Placebokontrollierte klinische Studien unter Anwendung kognitiver Funktionsteste zeigen kontroverse Ergebnisse, und die ersten, erst kürzlich publizierten Interventionsstudien mit HRT bei bestehender Alzheimer'scher Erkrankung (Sekundärprävention) zeigten keinen protektiven Effekt; dabei wurden allerdings nur kleine Kollektive mit vermutlich viel zu kurzer Laufzeit (1–4 Monate bzw. 12 Monate) geprüft [33, 34]. Experimentell konnten positive Estrogeneffekte unter Aktivierung von einer Vielzahl unterschiedlicher Wirkmechanismen bereits in einer großen Anzahl von Studien nachgewiesen werden [31, 32]. Im weiteren Sinne lassen sich dabei auch lipidabhängige und lipidunabhängige Effekte unterscheiden; insbesondere Effekte auf Apolipoprotein E, Schlüsselprotein in der Entwicklung seniler Plaques, sowie protektive Estrogenwirkungen hinsichtlich der Beta-Amyloidprotein-induzierten Neurodegeneration (cholesterinabhängig) und antioxidative sowie vasodilatative Effekte (lipidunabhängig) sind dabei zu nennen.

Die enge Beziehung zwischen Störungen des Cholesterinmetabolismus und M. Alzheimer, wie z. B. die Bedeutung von Cholesterin in der Biosynthese des Beta-Amyloids, sind schon länger bekannt [35]. Erst kürzlich wurde nachgewiesen, daß die Cholesterinkonzentrationen im Blut und im Hirngewebe bei Patienten mit M. Alzheimer erhöht sind und die Cholesterinspiegel mit dem Ausmaß der intrazerebralen Beta-Amyloidablagerungen korrelieren [36, 37]. Es war daher nicht überraschend, daß auch Statine als Hemmer der Cholesterinbiosynthese die Beta-Amyloidsekretion in neuronalen Zellinien reduzieren können, ein Effekt, der ebenfalls erst in jüngster Zeit publiziert wurde [38].

Entsprechend wurde auf dem Weltkongreß für Menopause in Yokohama (1999) darauf hingewiesen, daß die Kombination von Estrogenen mit Substanzen wie Statinen, welche die endogene Cholesterinbiosynthese hemmen können, eine Verstärkung des Hemmeffektes auf toxische Wirkungen des Beta-Amyloids (speziell Aβ42) bewirken könnten [31]. Zusätzlich können sich auch noch andere protektive Wirkungen addieren, wie etwa am Endothel oder antioxidative Effekte. Es erscheint daher aussichtsreich, die Kombination von Statinen und Hormonen auch klinisch auf diesem Indikationsgebiet zu prüfen.

Krebserkrankungen

Zeitweilig wurde diskutiert, ob durch Statine Krebserkrankungen ausgelöst werden könnten. Die Verwendung über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren ist jedoch nach einer neueren Metaanalyse unter Einschluß von fünf randomisierten, mindestens vierjährigen Studien mit mindestens 1000 Patienten nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden, wobei unterschiedliche Statine und unterschiedliche Karzinome analysiert wurden [39].

Erste *In-vitro*-Untersuchungen haben ergeben, daß Statine das Wachstum menschlicher Mammakarzinomzellen verhindern können [40]. In vorläufigen eigenen Untersuchungen war dabei allerdings ein substanzspezifischer Unterschied in der Wirkungsstärke zu beobachten; bei Testung von sieben Statinen konnten wir zwar für alle Substanzen einen Hemmeffekt auf Zellen der MCF7-Linie feststellen, aber die Hemmung des Zellwachstums war für Fluvastatin und Simvastatin signifikant stärker als mit den anderen getesteten Substanzen, am geringsten war der Effekt mit Pravastatin [41]. In Kombination mit einem Estrogen wurde in ersten Untersuchungen von anderen Gruppen allerdings beobachtet, daß durch Zugabe von Estradiol die statinbedingte Arrestierung der Zellen in der G1-Phase wieder aufgehoben und eine Proliferation der Zellen eingeleitet werden konnte. Dies wurde allerdings bisher nur für Simvastatin und Lovastatin überprüft [42, 43]. In weiteren Experimenten wird derzeit in unserer und vermutlich auch in anderen Arbeitsgruppen untersucht, inwieweit gruppenspezifische oder mögliche substanzspezifische Effekte dieser Art bestehen.

Ausgehend von den bereits bekannten Angriffspunkten der Statine in ubiquitären biochemischen Systemen ist es eigentlich nicht überraschend, daß auch im onkologischen Bereich Effekte gesehen werden. Derzeit ist allerdings völlig offen, inwieweit solche Wirkungen klinisch genutzt werden können, z. B. um mögliche proliferationsstimulierende Wirkungen der Estrogene gezielt durch Kombination mit Statinen zu hemmen. Nach den ersten eigenen experimentellen Ergebnissen dürfte dies – wenn überhaupt – nur bei Kombination mit bestimmten Statinen gelingen.

Vaskuläre non-lipid-Effekte: besonders wichtig für Hormone wie für Statine

Wie eingangs ausgeführt, ist sowohl aus präventiver als auch aus therapeutischer Sicht die Kombination von HRT und Statinen primär und vor allem für kardiovaskuläre Indikationsbereiche von Bedeutung. Vermutlich noch wichtiger als die Effekte im Lipidprofil sind dabei die Wirkungen, die beide Substanzklassen direkt am Herzen und an den Gefäßen ausüben können. Hierzu erscheint die Frage besonders interessant, inwieweit sich solche Effekte addieren können, d. h. ob eine Verstärkung der positiven Wirkungen möglich ist.

Für die Sexualhormone hat eine extensive Suche nach direkten Effekten im Herz-Kreislauf-System Ende der 80er Jahre nach den ersten bahnbrechenden Publikationen der Arbeitsgruppe um Thomas Clarkson mit Cynomolgus-Affen [44], die endokrinologisch mit der menschlichen Physiologie besonders gut vergleichbar sind, begonnen. Mit diesen Experimenten wurde erstmals nachgewiesen, daß sich protektive Estrogenwirkungen völlig unabhängig vom Lipidprofil ergeben können. Mittlerweile gilt als gesichert, daß Estrogene eine Reihe von Mechanismen auslösen können, die zu einer direkten Gefäßprotektion führen; immer noch unzulänglich sind jedoch die Gestagene untersucht (Review z. B. [45, 46]). Die Möglichkeit direkter vaskulärer Effekte der Statine ist erst seit kurzem bekannt, und zur Kombination von Statinen mit HRT gab es bisher aus anderen Arbeitsgruppen nur Ergebnisse hinsichtlich der Wirkungen im Lipidprofil.

Aus unserer Tübinger Arbeitsgruppe liegen zu dieser Fragestellung möglicher „non-lipid-Effekte“ mittlerweile sowohl Ergebnisse für die Einzelsubstanzen [47–51] als auch für deren Kombinationen [52–54] vor, wobei wir auch bereits Kombinationen von Estrogen und Statin unter weiterem Zusatz von Gestagenen geprüft haben [55]. So konnten wir hinsichtlich der antioxidativen Effekte mit Hemmung der Oxidation von LDL-Cholesterin, einem wichtigen Schritt bei der Initiation der Atherosklerose, nachweisen, daß Estradiol sowie auch einige seiner Metaboliten [48] gleichermaßen wie Statine die Bildung des toxischen oxLDL verhindern und sich in ihrer Wirkung addieren [53] und Gestagene auf diesen Effekt keinen Einfluß haben [48]. Im folgenden werden weitere, neue Untersuchungen zusammenfassend dargestellt, die vaskuläre non-lipid-Effekte beschreiben, welche zu einer Verbesserung des Vasotonus oder zu einer Verhinderung der Atherosklerose beitragen können.

Eigene experimentelle Untersuchungen zu vaskulären Effekten

Als Zellmodelle wurden Endothelzellen und Muskelzellen aus weiblichen menschlichen Koronararterien verwendet, d. h. aus dem Gefäßbett, das insbesondere für die pathophysiologischen Vorgänge in der Entwicklung koronarer Herzerkrankungen die größte Rolle spielt. Wir betrachten diese *In-vitro*-Modelle als besonders repräsentativ für die experimentelle Basisforschung zur Suche und zum Nachweis von Wirkmechanismen biologischer und pharmakologischer Substanzen: Das Endothel ist ein für die Herz-Kreislauf-Forschung zentrales Organ, das unter anderem den Vasotonus reguliert sowie antithrombotische und antiatherosklerotische Substanzen sezerniert. Die glatten Muskelzellen spielen eine wichtige Rolle bei der Initiation und Progression der Atherosklerose.

Als Marker der Endothelfunktion wurden die endotheliale NO-Synthase (eNOS), Prostacyclin, Endothelin, die Adhäsionsmoleküle E-Selectin und Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), das Chemokin Monocyte chemoattracting protein-1 (MCP-1) sowie die Vorstufe der Kollagenase Matrix-Metalloproteinase-1 (MMP-1) untersucht. In Tabelle 1 sind die wichtigsten bekannten biologischen Funktionen der verschiedenen untersuchten Marker der Endothelfunktion aufgelistet. Die Ergebnisse unserer durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich der quantitativen Wirkungen der Einzelsubstanzen und der Kombination auf die verschiedenen Marker sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Dargestellt in der Tabelle sind die Ergebnisse für Fluvastatin, das wir, wie unten begründet, als besonders geeignet für Kombinationsbehandlungen bei älteren, polymorbiden Patienten betrachten.

Wie ersichtlich ist, ergeben sich für alle Marker sowohl mit dem Statin als auch für Estradiol positive Effekte. Für die Mehrzahl der Marker war die Wirkung des Statins jedoch stärker ausgeprägt als diejenige von Estradiol. Für die Kombination der beiden Substanzen war zum Teil ein additiver Effekt zu registrieren. In Abb. 2 wird beispielhaft graphisch für den wichtigen Endothelmarker Prostacyclin dargestellt, wie sich Estrogen und Statin in ihrem positiven Effekt bei einer Kombination addieren können – danach kann eine stärkere Vasorelaxation erwartet werden, was z. B. zu einer stärkeren kardialen Entlastung führen kann.

Tabelle 1: Biologische Wirkungen von Markern der Endothelfunktion

Marker	Funktion
eNOS	Synthese von Stickstoffmonoxid (NO)
Prostacyclin	Vasodilator, Hemmung der Thrombozytenaggregation, atheroprotektiv
Endothelin	Vasokonstriktor, atherogen
PAI-1	Prokoagulatorisch
E-Selectin	Adhäsionsmolekül, inflammatorisch, atherogen
ICAM-1	Adhäsionsmolekül, inflammatorisch, atherogen
MCP-1	Monozytenattraktion, atherogen
MMP-1	Plaque-destabilisierend

eNOS = endotheliale NO-Synthase; PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1; ICAM-1 = Interzelluläres Adhäsionsmolekül; MCP-1 = Monozytenattraktions-Protein 1; MMP-1 = Metallo-Matrixproteinase 1

Tabelle 2: Wirkung von Fluvastatin und Estradiol auf Marker der endothelialen Funktion und Muskelzellproliferation

Marker	Fluvastatin			17β-Estradiol			Fluvastatin + 17β-Estradiol		
	0,01 µM	0,1 µM	1 µM	0,01 µM	0,1 µM	1 µM	0,01 µM	0,1 µM	1 µM
eNOS	101,1±12,4	109,0±13,0	130,1±11,8*	101,5±12,7	103,4±13,5	104,9±14,2	103,9±12,6	113,9±13,9	127,3±11,7*
Prostacyclin	122,5±12,3	147,1±13,1**	176,3±15,1**	99,8±11,9	113,9±14,8*	126,2±13,0**	125,2±14,8**	159,2±13,9**	199,6±15,6**
Endothelin	86,8±12,5*	58,8±12,9**	38,5±11,4**	99,6±12,9	101,0±13,9	84,9±12,1*	80,0±13,9*	42,9±13,0**	29,9±14,1**
PAI-1	95,6±11,2	84,2±9,7*	69,7±8,9**	101,4±10,2	92±11,3	78±9,5*	73,0±10,5*	45,0±9,9**	37,0±9,4**
E-Selectin	98,5±8,9	71,2±9,9**	48,3±10,2**	99,6±10,3	86,1±9,8*	74,8±11,5**	100,2±11,5	76,8±12,0**	34,3±11,0**
ICAM-1	99,8±10,4	92,3±11,3	85,1±10,2*	100,4±9,8	91,1±10,3	84,6±8,7*	101,5±11,4	87,2±9,7*	70,4±8,6**
MCP-1	94,5±7,9	85,9±8,6*	62,8±9,4**	98,6±9,1	102,4±8,7	95,6±9,1	93,6±11,9	78,6±9,3**	59,9±10,1**
Pro-MMP-1	95,7±10,3	84,8±9,9*	74,9±8,8**	97,5±10,2	89,8±10,6*	72,3±11,2**	93,5±12,3	75,6±12,1**	64,7±9,8**
Muskelzell-proliferation	99,5±12,1	78,3±8,9**	30,9±11,4**	102,0±10,5	97,4±11,1	82,6±9,4*	100,3±9,9	76,5±10,7**	33,8±11,8**

eNOS = endotheliale NO-Synthase; PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1; ICAM-1 = Interzelluläres Adhäsionsmolekül; MCP-1 = Monozytenattraktions-Protein 1; pro-MMP-1 = Vorstufe der Metallo-Matrix-Proteinase 1; Mittelwerte in Prozent ± SD; Kontrollwert = 100 %; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. Kontrolle

Selbst unter der Kurzzeitexposition, entsprechend unseren gewählten experimentellen Bedingungen, zeigen sich diese Effekte zum Teil bereits im physiologischen Konzentrationsbereich bzw. in den Konzentrationen, die unter Therapie erreicht werden. Daher kann man annehmen, daß diese Wirkungen auch beim klinischen Einsatz einer Kombination von HRT und Statinen eine Rolle spielen können.

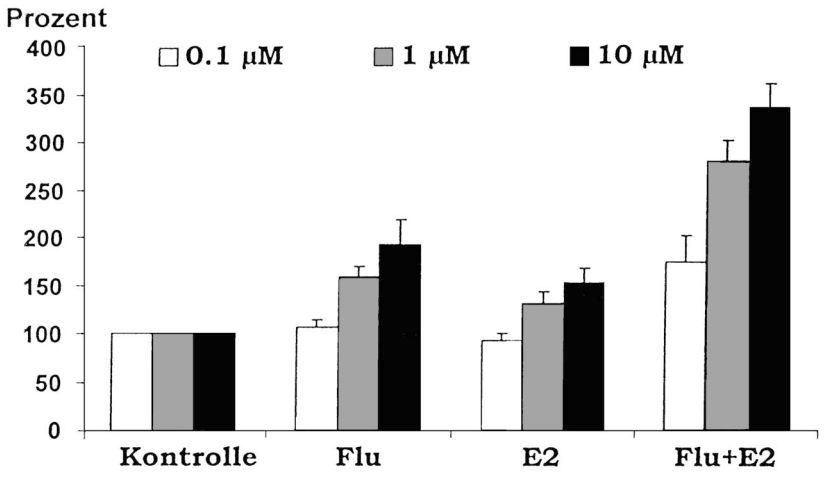
Differenzierte Wahl der Hormon-Statin-Kombination

Derzeit wird eine HRT im allgemeinen nur dann gezielt mit einem Statin kombiniert, um einen besonders starken Effekt im Lipidprofil zu erreichen, z. B. bei Patientinnen mit ausgeprägter Hypercholesterinämie. Daher erfolgt ein differenzierter Einsatz beider Substanzklassen primär nach den diesbezüglich bekannten Wirkungen. Die Zunahme von HDL-Cholesterin bei Anwendung der herkömmlichen Statine ist nicht besonders stark ausgeprägt. Dies könnte begründen, daß die bisherigen Studien mit Kombination von Statinen und HRT ausschließlich mit oralen Estrogenen, und zwar mit equinen Estrogenen, durchgeführt wurden, um hier eine verstärkte Wirkung zu erzielen. Von einzelnen neuen Vertretern der Statine ist bekannt, daß ein stärkerer Effekt erreicht werden kann, wie etwa beim Einsatz von Atorvastatin und Cerivastatin. Neue Statine, die in Vorbereitung sind, sollen dabei noch stärkere positive Effekte im Vergleich zu den bisher angewandten Substanzen auf den LDL/HDL-Quotienten aufweisen. Nachdem allerdings zunehmend erkannt wird, daß die Statine auf keinen Fall nur im Hinblick auf ihre Lipideffekte bewertet werden sollten, erscheint es fraglich, ob die neuentwickelten Statine generell Verbesserungen bringen werden, bzw. es erscheint aufgrund dieser neuen Erkenntnisse zu „non-lipid-Effekten" angezeigt, die einzelnen Vertreter dieser Stoffklasse doch wesentlich differenzierter anzuwenden.

Aus biochemischer Sicht dürfte der Effekt der Statine im Lipidprofil einen gleichsinnigen Gruppeneffekt durch Wirkung auf die HMG-Reduktase darstellen, der durch die spezifischen physikochemischen Eigenschaften in unterschiedlicher Stärke zur Ausprägung kommt. Wie bereits erwähnt, sind jedoch auch qualitativ substanzspezifische Statineffekte möglich, allerdings bisher nur wenig erforscht. Am Beispiel von potentiellen Nebenwirkungen und möglichen Arzneimittelinteraktionen, die bei der Behandlung älterer, häufig polymorbider Patienten besonders wichtig sind, sei kurz ausgeführt, daß allerdings bereits klinisch relevante pharmakologische Unterschiede bekannt sind, die bei der Therapieentscheidung heute schon Berücksichtigung finden sollten.

Das Interaktionspotential steigt allgemein mit dem Plasmaspiegel der agierenden Substanzen und korreliert mit aktiven Metaboliten, dies gilt auch für die Statine [56–58]. Eine Reihe verschiedener Interaktionsmechanismen sind beschrieben, für die Stoffklasse [45] sowie auch spezifisch für einzelne Statine [56, 57, 59]. Mit zunehmendem Interaktionspotential steigt auch das Risiko von Nebenwirkungen, für die teilweise gleichartige Mechanismen verantwortlich sind. Für Statine sind dabei besonders Myotoxizität mit schweren Rhabdomyolysen sowie auch akutes Nierenversagen bekannt geworden [60]. Dieses sind sehr ernstzunehmende Nebenwirkungen, und bekanntlich wurde erst kürzlich (August 2001) Cerivastatin (Lipobay®) deswegen aus dem Handel genommen, wobei insbesondere auch Interaktionen die bekanntgewordenen Todesfälle begründeten. Weitere noch im Handel befindliche Statine sind diesbezüglich auch sehr kritisch zu beurteilen.

Abbildung 2: Wirkung von Fluvastatin [Flu], Estradiol [E2] und einer äquimolaren Kombination beider Substanzen auf die Synthese von Prostacyclin in humanen Endothelzellkulturen. Die Testsubstanzen wurden für 24 Stunden den Zellen zugesetzt und anschließend der stabile Prostacyclin-Metabolit, 6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$, im Zellüberstand mittels Enzymimmunoassay gemessen. Die statistische Auswertung erfolgte als prozentuale Veränderung gegenüber dem Kontrollwert [= 100 %]. Mittelwerte ± SD; n = 6



Die meisten Statine werden vorwiegend über Cytochrom P450-3A4 metabolisiert, einem hepatischen Enzym der Cytochrom P450-Familie, das besonders häufig bei der Verstoffwechslung externer Substanzen wie Pharmaka aktiviert wird. Daher besteht mit Statinen ein erhebliches Interaktionspotential, etwa mit Antidiabetika wie Glibenclamid, Antidepressiva wie Fluoxetin, Antimykotika wie Ketoconazol, Antibiotika wie Erythromycin und vielen anderen Medikamenten. Da Fluvastatin, dessen Gefäßwirkungen wir nach unseren Untersuchungen in Tab. 2 dargestellt haben, ausnahmsweise vorwiegend durch Cytochrom P450-2C9 verstoffwechselt wird, ist ein Interaktionsrisiko bei Verwendung dieses Statins kaum vorhanden, und auch Nebenwirkungen wie myotoxische Effekte sind bisher wesentlich seltener als mit anderen Statinen beobachtet worden [58].

Man muß annehmen, daß dieses unterschiedliche Interaktionspotential der Statine auch bei einer Kombinationstherapie mit Hormonen von Bedeutung ist, da auch Steroidhormone wie Gestagene über die Cytochrom P450-Gruppe metabolisiert werden können. Bisher gibt es allerdings zu den möglichen Interaktionen unter Hormonsubstitution generell nur wenig Untersuchungen [61]. Zur Vermeidung hepatischer Interaktionen, die bekanntlich am häufigsten erfolgen, empfehlen wir bei Kombination mit Statinen und gleichzeitiger Medikation mit Pharmaka, die ein erhöhtes Interaktionsrisiko bedingen, die Verwendung v. a. von Fluvastatin sowie bezüglich der Hormone die transdermale Applikation, da dadurch eine überhöhte Anflutung in die Leber vermieden wird [61].

Nebenwirkungen und Arzneimittelaktionen wie ausgeführt sollten gerade bei der Langzeittherapie älterer Menschen noch mehr Beachtung finden. Dieser Aspekt kann und sollte somit die individuelle Auswahl einer Hormon-Statin-Kombination sehr wesentlich mitbestimmen. Ansonsten hängt die Auswahl natürlich von der Indikationsstellung ab, z. B. von der Ausgangskonstellation des Lipidprofils, die bekanntlich auch durch die Wahl der Hormonkomponente sehr differenziert beeinflußt werden kann. Hinsichtlich der „non-lipid-Effekte“ ist bei der Wahl der Kombination mit HRT v. a. auch auf die Gestagenkomponente zu achten, nachdem Unterschiede in den direkten vaskulären Wirkungen nachgewiesen wurden, welche Endothelfunktion, Atheroskleroseentwicklung und -progression oder auch Faktoren wie Plaquestabilität wesentlich beeinflussen können [62–66].

Literatur:

1. Hulley St, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. For the heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605–13.

2. 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. New Engl J Med 2000; 343: 522–9.

3. Kuhl H. Cardiovascular disease and estrogen replacement therapy – epidemiological data. In: Lippert TH, Ginsburg J, Mueck AO (eds). Sex steroids and the cardiovascular system. Parthenon Publishing 1998; 97–109.

4. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. Annu Rev Public Health 1998; 19: 55–72.

5. Gaw A, Packard CJ, Shepherd J (eds). Statins: The HMG CoA reductase inhibitors in perspectives. Martin Dunitz Publishing, London, 2000.

6. Van Mil AHM, Westenforp RGJ, Bollen ELEM, Lagaay AM, Blauw GJ. HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of stroke. Drugs 2000; 59: 1–6.

7. Rosenson RS. Biological basis for statin therapy in stroke prevention. Curr Opin Neurol 2000; 13: 57–62.

8. Naessen T. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) in perspective – results not very surprising. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 1037–41.

9. Grady E, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk of venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study HERS). Ann Intern Med 2000; 132: 689–96.

10. Averbuch M, Ayalon D, Eckstein N, Dotan I, Shapira I, Levo Y, Pines A. Hormone replacement and simvastatin in the therapy of hypercholesterolemic postmenopausal women. J Med 1998; 29: 343–50.

11. 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 1999; 2: 181–8.

12. Fak AS, Erenus M, Tezcan H, Caymaz O, Atagunduz P, Oktay S, Oktay A. Effects of simvastatin alone or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolaemic post-menopausal women. Eur Heart J 2000; 21: 190–7.

13. 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 1999; 33: 2030–7.

14. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon RO. Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. Circulation 1999; 99: 354–60.

15. Sbarouni E, Kyriakides ZS, Kremastinos DTh. The effect of hormone replacement therapy alone and in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1244–50.

16. Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, Von Duvillard S, Drennan KB. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. Arch Intern Med 1997; 157: 1186–92.

17. Mueck AO, Salbach B, Rabe T, von Holst T, Runnebaum B. Serumlipide unter Behandlung mit transdermalem Estradiol und oralem Norethisteronacetat. Geburtsh Frauenheilk 1996; 55: 393–9.

18. Hanke H, Lenz C, Finking G. Statine und Hormone. In: Mueck AO, Römer Th (eds). Stoffwechsel und Hormonsubstitution. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002; 18–25.

19. Mueck AO, Lippert TH. Hormonsubstitution in der Peri- und Postmenopause bei gleichzeitigem Vorliegen internistischer Erkrankungen. Münch med Wochenschr 1997; 139: 495–500.

20. Dören M, Samsioe G. Prevention of postmenopausal osteoporosis with oestrogen replacement therapy and associated compounds: update on clinical trials since 1995. Human Reproductive Update 2000; 6: 419–26.

21. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891–7.

22. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OL, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Hansen TB, Abrahamsen B, Ebbesen EN, Stilgren L, Jensen LB, Brot C, Hansen B, Toftend CL, Eiken P, Kolthoff N. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. Maturitas 2000; 36: 181–93.

23. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946–9.

24. Bruder JM, Mundy G. Statins and their effects on bone formation. Endocrinologist 2000; 10: 225–8.

25. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. JAMA 2000; 283: 3211–6.

26. Meier CR, Schlienger RG, Draenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and risk of fractures. JAMA 2000; 283: 3205–10.

27. van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. JAMA 2001; 285: 1888–9.

28. Hennessy S, Strom BL. Statins and fracture risk. JAMA 2001; 285: 1888–9.

29. Reid IR, Hague W, Emberson J, Tonkin A, Hunt D, MacMahon S, Sharpe N. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study; secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357: 509–12.

30. Bachaman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. Neurology 1992; 42: 115–9.

31. Mueck AO, Römer T. Weltkongress für Menopause in Yokohama, Japan, Okt. 1999 – Kongressbericht. Frauenarzt 2000; 703–9.

32. Paganini-Hill A. Does estrogen replacement therapy protect against Alzheimer's disease? Osteoporosis Int 1997; 1 (Suppl): S12–S17.

33. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D, McCleary CA, Klein RA, Hake AM, Farlow MR. Estrogen for Alzheimer's disease in women. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 2000; 54: 295–301.

34. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, Van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer Disease. JAMA 2000; 283: 1007–15.

35. Frears ER, Stephens DJ. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid. Neuroreport 1990; 10: 1699–1705.

36. Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, Essenburg AD, Lampert HC, Drumm D, Roher AE. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. Biochem Biophys Res Comm 1998; 252: 711–5.

37. Lutjohann D, Papassotiropoulos A, Bjorkhem I, Locatelli S, Bagli M, Oehring RD, Schlegel U, Jessen F, Rao ML, von Bergmann K, Heun R. Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. J Lipid Res 2000; 41: 195–8.

38. Simons M, Keller P. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 6460–4.

39. Bjerre LN, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. Am J Med 2001; 110: 738–40.

40. Addeo R, Altucci L, Battista T, Bonapace IM, Cancemi M, Cicatiello L, Germano D, Pacilio C, Salzano S, Bresciani F, Weisz A. Stimulation of human breast cancer MCF-7 cells with estrogen prevents cell cycle arrest by HMG-CoA reductase inhibitors. Biochem Biophys Res Commun 1996; 220: 864–70.

41. Seeger H, Wallwiener D, Deuringer FU, Mueck AO. Effect of statins on human breast cancer cell proliferation. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: A27.

42. Bonapace IM, Addeo R, Altucci L, Cicatiello L, Bifulco M, Laezza C, Salzano S, Sica V, Bresciani F, Weisz A. 17beta-Estradiol overcomes a G1 block induced by HMG-CoA reductase inhibitors and foster cell cycle progression without inducing ERK-1 and -2 MAP kinases activation. Oncogene 1996; 12: 753–63.

43. Altucci L, Addeo R, Cicatiello L, Dauvois S, Parker MG, Truss M, Beato M, Sica V, Bresicani F, Weisz A. 17β-Estradiol induces cyclin D1 gene transcription, p36D1-p34cdk4 complex activation and p105Rb phosphorylation during mitogenic stimulation of G(1)-arrested human breast cancer cells. Oncogene 1996; 12: 2315–24.

44. Adams MR, Clarkson TB, Koritnik DR, Nash HA. Contraceptive steroids and coronary artery atherosclerosis in cynomolgus monkeys. Fertil Steril 1987; 47: 1010–8.

45. Kuhl H. Gefäßeffekte von Gestagenen – Biochemie vs. Epidemiologie. Zentralbl Gynakol 1999; 121: 67–78.

46. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Hormon-substitution in der Postmenopause: Wirkungs-mechanismen einer kardiovaskulären Protektion durch Hormonsubstitution und mögliche klinische Konse-quenzen. Med Welt 1999; 50: 1–8.

47. Lippert C, Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. The effect of endogenous estradiol metabolites on the proliferation of vascular endothelial cells. Life Science 2000; 67: 1653–8.

48. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Estradiol inhibits LDL oxidation: Do the progestins medroxyprogesterone acetate and norethisterone acetate influence this effect? Clin Exp Obstet Gynecol 1998; 25: 26–8.

49. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Fluvastatin reduces endothelin production of human vascular cells. Europ J Clin Pharmacol 1999; 55: 625–6.

50. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Further evidence of direct vascular action of statins: Effect on endothelial nitric oxide synthase and adhesion molecules. Experim Clin Endocrinol Diab 2001, 109: 181–3.

51. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effect of estradiol metabolites on prostacyclin synthesis in human endothelial cell cultures. Life Science 1999; 65: 167–70.

52. Mueck AO, Seeger H, Deuringer FU, Wallwiener D. Effect of estrogen/statin combination on biochemical markers of endothelial function in human coronary cell cultures. Menopause 2001; 8: 216–21.

53. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Fluvastatin combined with 17β-estradiol: effect on the oxidation of human low density lipoprotein. Experim Clin Endocrinol Diab 2000; 108: 316–8.

54. Seeger H, Lippert C, Wallwiener D, Mueck AO. Estradiol effect combined with fluvastatin on the production of prostacyclin and endothelin in human umbilical vein endothelial cells. Pharm Pharmacol Lett 2000; 1: 16–8.

55. Seeger H, Lippert C, Wallwiener D, Mueck AO. Fluvastatin combined with 17β-estradiol and norethisterone acetate: effects on the proliferation of smooth muscle cells from human coronary artery. Med Sci Res 1999; 27: 705–6.

56. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 332–41.

57. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, Kliem V. Accumulation of lovastatin but not pravastatin in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 311–21.

58. Pauli-Magnus C, Eichelbaum M. Arz-neimittelinteraktionen bei der Therapie mit CSE-Hemmern. Arzneimitteltherapie 1998; 16: 343–50.

59. Mueck W, Ritter W, Ochmann K, Unger S. Absolute and relative bioavailability of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. Int J Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 332–41.

60. Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. N Engl J Med 1988; 318: 46.

61. Mueck AO, Römer T. Praktische Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Sexualhormonen und anderen Medikamenten. Zentralbl Gynakol 2000; 122: 141–9.

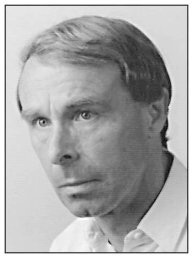
62. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 217–21.

63. Kuhl H. Einfluß der Hormonsubstitution auf Gerinnung und Fibrinolyse. In: Mueck AO, Römer T (eds). Stoffwechsel und Hormonsubstitution. Thieme, Stuttgart, New York, 2002; 95–102.

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

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

66. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Medroxyprogesterone acetate vs. norethisterone: Effect on estradiol induced changes of markers for endothelial function and atherosclerotic plaque characteristics in human female coronary endothelial cell cultures. Menopause 2002; 9: 273–81.



PD Dr. med. Dipl. Chem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck

Studium der Chemie/Biochemie in Stuttgart, Diplom-arbeit und Dissertation im Themenbereich Naturstoffe (Pyridone)/Kinetik. Studium der Medizin in Heidelberg, Dissertation in Innerer Medizin im Arbeitsgebiet Gerinnung/Fibrinolyse. Weiterbildung Innere Medizin (Kreiskrankenhaus Bruchsal, Universität Heidelberg) und Klinische Pharmakologie (Universitäten Heidelberg und Tübingen). Klinische Forschung in der Pharmazeutischen Industrie (zuletzt Leiter Klinische Entwicklung Ciba-Geigy Deutschland). Seit 1991 Universitäts-Frauenklinik Tübingen.

Arbeitsschwerpunkte: Orale Kontrazeption, Hormonsubstitution: Wirkung auf Endometrium, Brust, im metabolischen Stoffwechsel, auf Gefäße (Habilitationsarbeit); Medikamente/Schwangerschaft; Medikamente/Interaktionen, gynäkologische Endokrinologie/Onkologie.

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

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

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

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

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung



Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**