

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HANKE H

*Statine und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit:
geschlechtsspezifische Aspekte*

*Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Deutschland)
32-36*

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Statine und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit: geschlechtsspezifische Aspekte

H. Hanke

Die Mortalität der koronaren Herzkrankung wird im wesentlichen durch die Komplikationen (plötzlicher Herztod, chronische Herzinsuffizienz) von akuten koronaren Ereignissen, wie Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris (akutes Koronarsyndrom), beeinflusst. Pathophysiologisch spielt dabei das Auftreten einer Plaqueruptur mit akutem Gefäßverschluss eine wesentliche Rolle, wobei die Rupturwahrscheinlichkeit hauptsächlich von der Plaquemorphologie (stabile/instabile = lipidreiche Plaques) abhängig ist.

Basierend auf einer Reihe von Interventionsstudien konnte gezeigt werden, daß v. a. der Senkung des LDL-Cholesterins im Serum (< 100 mg/dl) mit Statinen eine entscheidende Bedeutung in der Reduktion der Koronar- und Gesamtmortalität bei Patienten mit KHK zukommt. Subgruppen-Analysen konnten dabei einen vergleichbaren Effekt bei Frauen und Männern aufzeigen. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, daß Statine neben der lipidsenkenden Wirkung auch sogenannte pleiotrope Effekte mit positiver Wirkung auf das Endothel aufweisen. In diesem Zusammenhang konnten klinische Studien an postmenopausalen Frauen eine additive Wirkung einer Hormonersatztherapie (HRT) und Statingabe hinsichtlich einer Verbesserung der Endothelfunktion nachweisen. Da auch in der HERS-Studie Frauen mit HRT unter einer Statintherapie keine kardiovaskuläre Risikoerhöhung aufwiesen, erscheint bei entsprechender peri- bzw. postmenopausaler Beschwerdesymptomatik eine HRT auch bei Frauen mit KHK unter der entsprechenden KHK-Standardtherapie (ASS, Betablocker und Statine) vertretbar.

Schlüsselwörter: koronare Herzkrankung, Statine, Hormonersatztherapie

Statins in Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: Gender-Specific Aspects. The mortality of coronary heart disease (CHD) is mainly influenced by the outcome (sudden cardiac death, chronic heart failure) of the acute coronary events like myocardial infarction or unstable angina pectoris (acute coronary syndroms). The incidence of acute plaque rupture with consecutive vessel occlusion plays an important role in the development of an acute coronary syndrome and is mainly due to the plaque morphology (stable versus unstable = lipid rich plaques). It has been shown that the reduction of coronary- and total mortality depends on the use of statins resulting in a considerable reduction of serum LDL cholesterol (< 100 mg/dl). Subgroup analysis has shown a comparable effect of statins in women and in men. It is of interest to note that statins have also additional positive effects on endothelial function, independently of the primary lipid-lowering action (= pleiotropic effects). In this context, clinical studies in postmenopausal women have documented an additive effect of hormone replacement therapy (HRT) and statins on an improvement of endothelial function. With the background that in HERS postmenopausal women with CHD and receiving statins had no increased cardiovascular risk under HRT, women with CHD and peri-/postmenopausal symptoms may also receive HRT in addition to a standard CHD medication (ASS, beta-blockers and statins). *J Menopause* 2003; 10 (4): 32–6.

Key words: coronary artery disease, statins, hormone replacement therapy

Allgemein wird die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen als eine Antwort der Gefäßwand auf eine bestehende Schädigung angesehen [1]. Eingebettet in diese Vorstellung, muß auch das zwischenzeitlich allgemein akzeptierte Risikofaktorenkonzept mit Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus für atherosklerotisch bedingte Erkrankungen verstanden werden (Abb. 1).

Im Mittelpunkt steht hierbei im Initialstadium eine Schädigung des Endothels. Funktionelle Störungen des Endothels, z. B. durch eine Hypercholesterinämie, können zu einer erhöhten Endothelpermeabilität führen. Aber auch direkte toxische Effekte durch oxidiertes LDL-Cholesterin oder durch Nikotin können das Endothel schädigen. Da dem Endothel selbst auch eine entscheidende Rolle in der Gefäßregulation zukommt, kann möglicherweise bereits eine geringe Störung der endothelialen Funktion als Initial-Triggermechanismus für einen daraus resultierenden und im weiteren oft unkontrollierbaren Atheroskleroseprozeß verantwortlich sein [1].

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage, inwieweit das Endothel selbst stabilisiert werden kann, damit atherogene Noxen, wie z. B. das LDL-Cholesterin, davon abgehalten werden, in die Gefäßwand einzudringen. Über den initialen Mechanismus der Endothelschädigung lassen sich im wesentlichen folgende Schlüsselprozesse bei der Atherogenese beschreiben [2–11]:

1. Endothelschädigung
2. Akkumulation von Blutbestandteilen (v. a. LDL-Cholesterin subendothelial)
3. Monozytenadhäsion mit Einwanderung in die Gefäßwand und Differenzierung zum Makrophagen, Beteiligung einer „entzündlichen“ Komponente in diesem Stadium mit Nachweis von T-Lymphozyten und Freisetzung verschiedener Zytokine; akute Inflamationsreaktion (CRP als Marker?)

4. Aufnahme von LDL-Cholesterin über den Scavenger-Rezeptor der Makrophagen mit Degeneration zu Schaumzellen („foam cells“)
5. Proliferation glatter Muskelzellen über eine Freisetzung von verschiedenen Wachstumsfaktoren und Zytokinen, wobei die glatten Muskelzellen selbst in der Lage sind, über eigene freigesetzte Wachstumsfaktoren ihren aktivierten Zustand beizubehalten, was über die sekretorische Komponente zur Bildung von extrazellulärer Matrix führt.

Pathogenese der Atherosklerose – morphologische Aspekte

Histologisch finden sich im Frühstadium der Atherosklerose zunächst nur subendothelial die ersten morphologisch faßbaren Veränderungen [12, 13]. Nach Stary wird

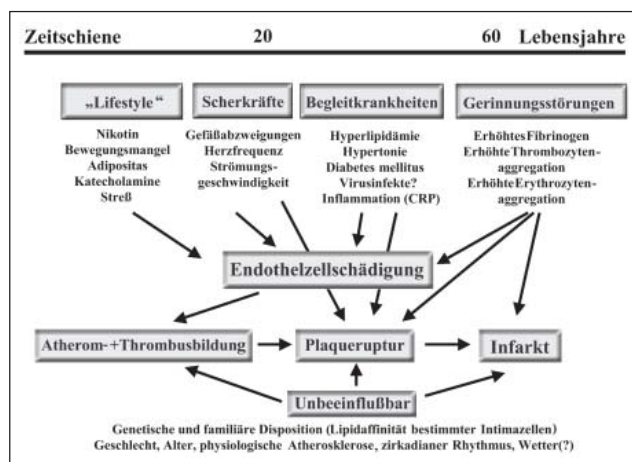


Abbildung 1: Pathophysiologisches Konzept der Atherosklerose

Aus der Abteilung für Innere Medizin II/Kardiologie, Universität Ulm.

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Hartmut Hanke, Abt. Innere Medizin II/Kardiologie der Universität Ulm, D-89081 Ulm, Robert-Koch-Straße 8; E-Mail: hartmut.hanke@medizin.uni-ulm.de

eine „Initial-Läsion“ als eine intimale Lipoproteinakkumulation bezeichnet, welche nur mikroskopisch nachweisbar ist. Der „fatty streak“ stellt eine ebenfalls noch subendothelial gelegene, aber bereits makroskopisch erkennbare Veränderung dar. Bereits im frühen Kindesalter lassen sich solche „fatty streaks“ vor allem in der Aorta abdominalis nachweisen. Hierbei handelt es sich um lipidhaltige „Schaumzellen“, welche – nach Aufnahme von LDL-Cholesterin über den Scavenger-Rezeptor – aus Makrophagen hervorgegangen sind [1, 12, 14]. Dieses morphologische Korrelat der atherosklerotischen Frühläsion wurde aufgrund von Fütterungsexperimenten am Kaninchen bereits zu Beginn des Jahrhunderts von Anitschkow als „Cholesterinesterphagozyt“ bezeichnet bzw. identifiziert [15, 16].

Aus einer solchen Frühläsion entwickelt sich über einen kontinuierlichen Prozeß meist ein „Atherom“, welches durch ausgeprägte intrazelluläre, v. a. aber extrazelluläre Lipidakkumulation charakterisiert ist [1, 12, 14]. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Aktivierung von medialen glatten Gefäßmuskelzellen mit Migration und Proliferation in der Intima, die nach Transformation vom kontraktile in einen sekretorischen Phänotyp extrazelluläre Matrix (v. a. Kollagen I und III, Elastin und Proteoglykane) bilden [1, 14]. Durch diesen Prozeß kommt es zu einer starken Zunahme der Intima mit Lumeneinengung. Eine hämodynamische Relevanz solcher Gefäßwandveränderungen entsteht aber häufig erst dann, wenn aus fibroatheromatösen Plaques über Plaqueeinriß, sekundäre Thrombusformation und Einblutung in die Plaque eine sogenannte „complicated lesion“ entstanden ist [12, 14]. Häufig macht sich erst in diesem Stadium der atherosklerotische Prozeß beim Patienten mit dem Auftreten einer entsprechenden klinischen Symptomatik bemerkbar.

Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß es auch einen physiologischen „Alterungsprozeß“ der arteriellen

Gefäßwand gibt, der bereits im Kindesalter einsetzt und durch eine moderate, eher fibröse Intimazunahme charakterisiert ist. Eine hämodynamische Relevanz dieser „physiologischen“ Wandveränderungen besteht im höheren Lebensalter selten [12]. Davon abgegrenzt werden muß ein exzessiv-progredienter Verlauf, welcher – abhängig vom individuellen atherogenen Risikoprofil – häufig bereits im mittleren Lebensalter zu hochgradigen Stenosen führt. In diesem Zusammenhang scheint v. a. der atherogenen Noxe „Cholesterin“ die größte Bedeutung zuzukommen. Bedingt durch eine anhaltende Cholesterinaufnahme in die Gefäßwand selbst spielen – für die Prognose des Patienten entscheidend – zwei Komponenten eine wesentliche Rolle: 1. die relativ rasche Volumenzunahme der Plaques durch die Lipidakkumulation und 2. die Instabilität dieser atheromatösen Plaques verbunden mit einer relativ hohen Rupturgefahr [17]. Prognostisch wesentlichen klinischen Ereignissen, wie einer instabilen Angina pectoris oder einem akuten Myokardinfarkt, geht aus pathophysiologischer Sicht überwiegend ein sekundärthrombotisches Geschehen bei bestehender Plaqueruptur voraus [18]. Daher zielen aktuelle therapeutische Ansätze, neben einer Thrombozytenfunktionshemmung, auch auf die „Stabilisierung“ von atherosklerotischen Läsionen. Über eine drastische Reduktion, v. a. des LDL-Cholesterinspiegels im Blut, konnten sogar regressive Veränderungen an den Läsionen nachgewiesen werden [19, 20].

Bedeutung der Hypercholesterinämie in der Pathogenese der Atherosklerose

Der Zusammenhang zwischen Cholesterin und Atherosklerose konnte aus experimenteller Sicht bereits zu Beginn des Jahrhunderts durch die klassischen Fütterungsexperimente von Nikolai Anitschkow gezeigt werden [15, 16]. In einer Reihe von epidemiologischen Studien konnte dies auch für die Situation am Menschen belegt werden. Mitte der 1980er Jahre konnte im Rahmen der MRFIT-Studie u. a. gezeigt werden [21], daß bei Männern bereits ab einem Gesamtcholesterinspiegel im Serum von 200 mg/dl mit einer exponentiellen Zunahme der KHK-Mortalität gerechnet werden muß. Basierend auf diesen Daten wurde daher in der Folge eine Reihe von Interventionsstudien zur Senkung v. a. des atherogenen LDL-Cholesterinspiegels bei Patienten mit gesicherter KHK durchgeführt (Tab. 1). In diesen multizentrisch angelegten Studien konnte eindeutig

Tabelle 1: Reduktion des koronaren Risikos (gesicherter koronarer Tod) in der Sekundärprävention durch Cholesterinsenkung

Studie	Intervention ~5 Jahre	Abs. Risiko*		Risikoreduktion	
		Placebo	Verum	Relativ	Absolut
4S-Studie [22]	LDL -35 %	8,5 %	5,0 %	33 %	3,5 %
CARE-Studie [23]	LDL -28 %	5,7 %	4,6 %	19 %	1,1 %
LIPID-Studie [24]	LDL -25 %	8,3 %	6,4 %	23 %	1,9 %

* nur gesicherter koronarer Tod

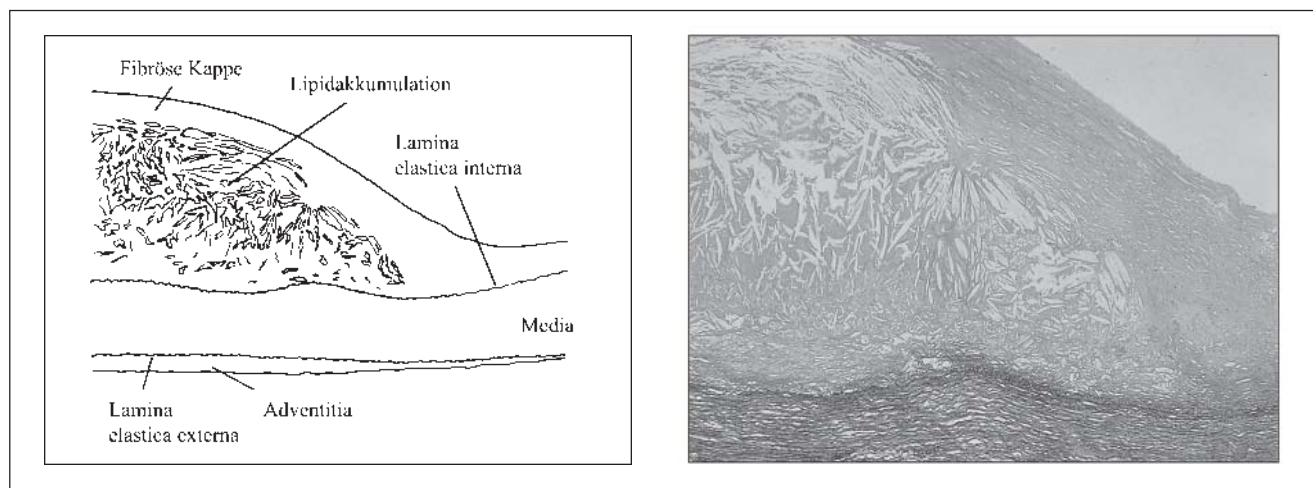


Abbildung 2: Schematische und histologische Darstellung einer instabilen Plaque mit hoher Rupturwahrscheinlichkeit

gezeigt werden, daß, über 5 Jahre betrachtet, eine Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels um ca. 30 % mit einer Reduktion der KHK-Mortalität in einer Größenordnung von 20–30 % einhergeht [22–24]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß allgemein Frauen in diesen Studien stark unterrepräsentiert sind, im klinischen Alltag jedoch die Ergebnisse dieser Interventionsstudien auch auf die Situation der Frau übertragen werden. Allerdings scheint aber auch bei den Frauen – zumindest bis zur Menopause – der Risikofaktor Cholesterin einen deutlich anderen Stellenwert zu besitzen, als bei jeweils altersvergleichbaren Männern. Im Rahmen der Framingham-Studie konnte z. B. gezeigt werden, daß Frauen bis zum 45. Lebensjahr, sofern keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, auch mit einem Gesamtcholesterinspiegel von 335 mg/dl kein wesentlich erhöhtes KHK-Risiko aufweisen, während bei gleichaltrigen Männern bereits von einem 9,3fachen Risiko ausgegangen werden muß. Dieselbe atherogene Risikokonstellation, allerdings für 55jährige Frauen bzw. Männer, zeigt ein „nur“ 3,3fach höheres Risiko bei Frauen, während bei Männern ein 12,5fach höheres Risiko dokumentiert werden konnte [25].

Interessanterweise scheint dieser Vorteil, den Frauen aufweisen, hauptsächlich auf die Koronargefäße beschränkt zu sein. Im Rahmen einer groß angelegten Autopsie-Studie der WHO [26] konnte gezeigt werden, daß bei Frauen histologisch eindeutig weniger Koronarsklerose im Vergleich zu jeweils gleichaltrigen Männern nachgewiesen werden kann. Allerdings wiesen die Frauen ab dem 50. Lebensjahr eine überproportionale Zunahme der Koronarplaques auf, während bei Männern, generell betrachtet, konstant eine kontinuierliche Zunahme der atherosklerotischen Läsionen beobachtet werden konnte. Überraschenderweise konnte in derselben Studie auch nachgewiesen werden, daß das Ausmaß der Plaques in der Aorta abdominalis bei Frauen keinen wesentlichen Unterschied im altersentsprechenden Vergleich zu Männern aufwies, wobei sogar in der Altersgruppe „25–30 Jahre“ bei Frauen deutlich mehr Plaques in der Aorta nachgewiesen werden konnten. Vor diesem Hintergrund bleibt somit zu diskutieren, ob bei Frauen – zumindest bis zur Menopause – das Koronarsystem vor der atherogenen Noxe Cholesterin vermehrt geschützt ist. Basierend auf den zahlreichen experimentellen Studien, scheint es sehr wahrscheinlich, daß dem natürlichen Estrogen der Frau in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle zukommt [27]. So konnte bereits im Jahre 1942 durch Ludden und Mitarbeiter in einer tierexperimentellen Studie gezeigt, daß Estrogen am cholesteringefütterten Kaninchen einen atheroprotektiven Effekt mit Reduzierung des Cholesteringehalts in der Gefäßwand besitzt [28].

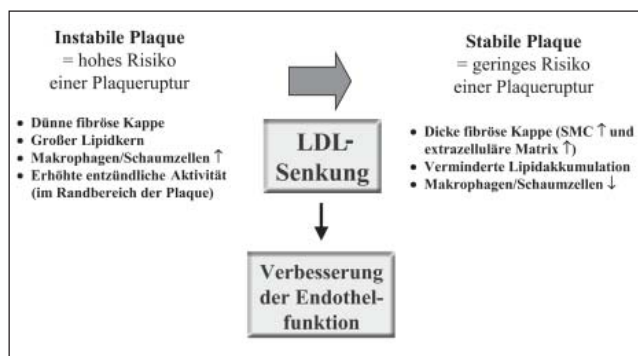


Abbildung 3: Konzept der Plaquestabilisierung durch drastische Senkung des LDL-Cholesterins im Serum

Konzept der Plaquestabilisierung in der Behandlung der KHK

Basierend auf tierexperimentellen Arbeiten der 1980er Jahre, in denen gezeigt werden konnte, daß zuvor erzeugte atherosklerotische Läsionen über eine drastische Cholesterinsenkung wieder regressionsfähig sind [19, 29], konnte dies auch für die humane Situation in angiographisch kontrollierten Studien bestätigt werden [30]. Seit Mitte der 1990er Jahre konnte in einer Reihe von großen Multicenter-Studien belegt werden, daß bei Patienten mit KHK eine konsequente Senkung v. a. des LDL-Cholesterins in einer signifikanten Reduktion der Koronarmortalität resultiert [22–24]. Es herrscht allgemeiner Konsens, daß eine solche effektive Cholesterinsenkung in der Regel nur durch die Gabe von Cholesterinsynthesehemmern (= Statinen) erreicht werden kann, weshalb die aktuellen Therapierichtlinien in der Behandlung der KHK, neben Aspirin und Betablockern, auch die Gabe von Statinen mit Senkung des LDL-Cholesterins auf einen Zielwert von unter 100 mg/dl (= 2,5 mmol/l) vorgeben [31].

Es ist von Bedeutung zu erwähnen, daß in der Regel nicht die hochgradigen Stenosen zu einem Myokardinfarkt führen, sondern häufig Stenosen mit < 50 % Lumenreduktion, die instabilen Plaques entsprechen (Abb. 2), welche somit primär nicht von hämodynamischer Relevanz und häufig klinisch asymptomatisch sind [32]. Die Inzidenz eines Myokardinfarkts hat jedoch entscheidenden Einfluß auf die Koronarmortalität, da von einer Sterblichkeit im akuten Infarktgeschehen von etwa 30 % ausgegangen werden muß. Die Reduktion der Koronarmortalität kann somit am effektivsten über eine Reduktion der Infarktereignisse selbst erreicht werden, was in den obengenannten Lipidinterventionsstudien auch eindrucksvoll belegt werden konnte. Es besteht heute allgemeine Übereinstimmung darin, daß durch eine drastische Senkung des LDL-Cholesterins im Serum eine Stabilisierung von primär vorhandenen atherosklerotischen Läsionen erreicht wird [33] und damit die Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur mit konsekutivem thrombotischem Gefäßverschluß bzw. Infarkt signifikant reduziert wird (Abb. 3).

Wirkprinzip der Statine

Aktuell sind 5 Statine zur Behandlung einer Hypercholesterinämie in Deutschland zugelassen (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin und Atorvastatin). Eine weitere Substanz (Rosuvastatin) steht kurz vor der Zulassung.

Das wesentliche Wirkprinzip der Statine beruht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, einem Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese in der Leber (Abb. 4). Neben der direkten Senkung des Cholesterinspiegels, v. a. des atherogenen LDL-Cholesterinspiegels, sind für die Substanzklasse der Statine eine Reihe sogenannter pleiotroper, d. h. lipidunabhängiger Effekte beschrieben worden (Abb. 5). Im wesentlichen bedeutet dies eine Verbesserung der Endothelfunktion (z. B. durch Expression von NO-Synthase, Reduktion der Endothelin-1-Sekretion), antiinflammatorische Effekte (z. B. durch Hemmung der Anlagerung von Adhäsionsmolekülen), direkt-antiproliferative und migrationshemmende Wirkung auf vaskuläre glatte Muskelzellen, eine Reduktion der Neointima-Bildung und anti-thrombotischen Effekte (z. B. Hemmung der Thrombozytenaggregation, Hemmung der Expression von Plasmin-Aktivator-Inhibitor-I aus glatten Muskel- und Endothelzellen), wie eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Studien zwischenzeitlich belegen konnte (zusammengefaßt in [34]).

Hypercholesterinämie bei Frauen

Betrachtet man die oben erwähnten Lipid-Interventionsstudien etwas genauer, so finden sich in den wenigen Studien, in denen auch Frauen eingeschlossen wurden, sogar Hinweise dafür, daß Frauen, zumindest in der Sekundärprävention, wahrscheinlich deutlich mehr von einer Lipidsenkung profitieren als die Männer in diesen Studien [23, 35]. So konnte in der CARE-Studie gezeigt werden, daß bei Frauen in der Verum-Gruppe eine Risikoreduktion von 46 % vorhanden war, während bei den Männern lediglich eine Risikoreduktion um 20 % bewirkt werden konnte [36]. Eine Erklärung hierfür könnte möglicherweise durch eine unterschiedliche Plaquemorphologie gegeben werden, da bei Frauen in den betreffenden Altersgruppen eher lipidreiche Plaques vorhanden sind, die im Sinne einer „Plaquestabilisierung“ wahrscheinlich eher einer lipid- bzw. LDL-senkenden Therapie zugänglich sind [37].

Interessanterweise konnte kürzlich auch gezeigt werden (Abb. 6, 7), daß durch eine zusätzliche Hormonersatztherapie, additiv zu Statinen, bei postmenopausalen Frauen nicht nur das Lipidprofil, sondern auch die Endothelfunktion weiter positiv beeinflusst werden konnte [38–40]. Es bleiben weiterführende, langfristig angelegte Untersuchungen abzuwarten, die klären, inwieweit dieser Wirkmechanismus möglicherweise auch einen zusätzlichen Effekt auf die kardiovaskulären Ereignisse bzw. Reduktion der Koronarmortalität haben könnte. Bekanntlich konnte die HERS-Studie keine Reduktion der Gesamtmortalität durch eine Hormonersatztherapie bei post-

menopausalen Frauen mit KHK belegen; im Gegenteil, innerhalb des ersten Jahres unter HRT war sogar eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten nachweisbar [41]. Jedoch konnte kürzlich in einer Subgruppenanalyse der HERS-Studie gezeigt werden, daß die Frauen, die unter einer Statinbehandlung standen, kein erhöhtes Myokardinfarktrisiko unter einer HRT aufgewiesen haben [42]. Somit scheint es vertretbar, auch peri- bzw. postmenopausalen Frauen mit KHK bei entsprechender Indikation eine HRT nicht vorzuenthalten. Basierend auf verschiedenen experimentellen Studien, die eine interaktive Wirkung von Progesteron und Estrogen mit Aufhebung der atheroprotektiven Wirkung von Estrogen haben zeigen können [43–45], sollte in diesem Fall die Gabe von 17- β -Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat bevorzugt werden [46].

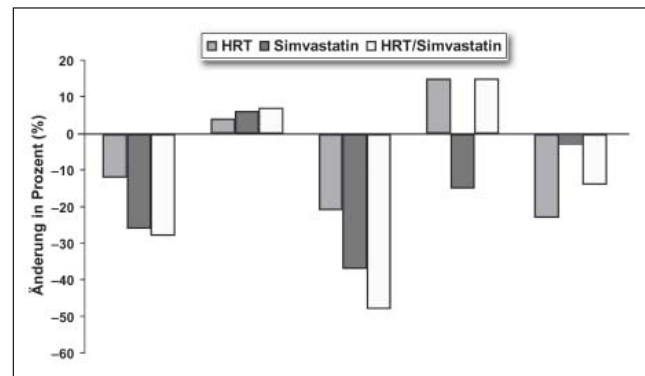


Abbildung 6: Effekt einer Hormonersatztherapie und/oder von Statinen auf das Plasmalipidprofil (in Anlehnung an Darling et al. [38])

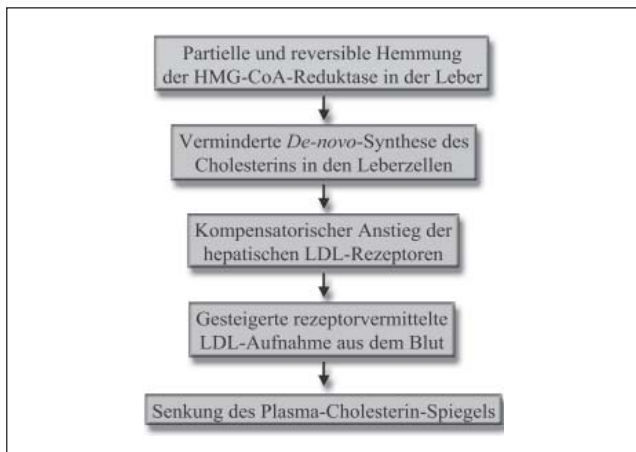


Abbildung 4: Wirkmechanismus der Statine durch Hemmung der Cholesterinsynthese

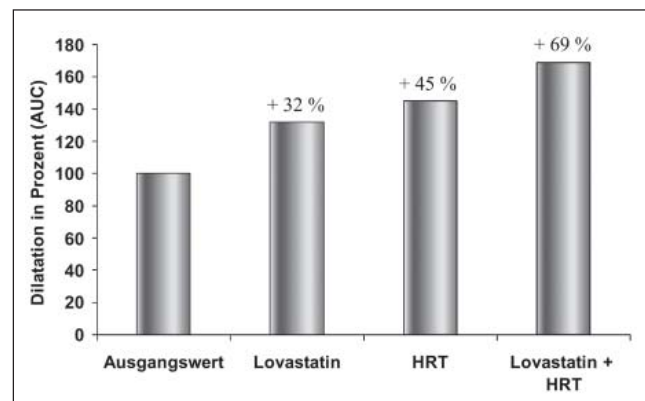


Abbildung 7: Effekt einer Hormonersatztherapie und/oder von Statinen auf die Endothelfunktion, gemessen am Ausmaß der Vasodilatation nach Provokation (in Anlehnung an Herrington et al. [39])

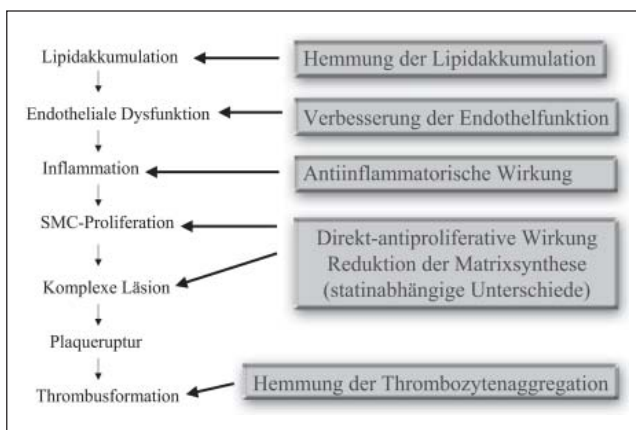


Abbildung 5: Angriffspunkte einer Statintherapie im Prozeß der Atherosklerose

	Keine KHK ohne Risikofaktoren	Keine KHK mit ≥ 2 Risikofaktoren	KHK
LDL	< 160 mg/dl < 4,0 mmol/l	< 130 mg/dl < 3,5 mmol/l	< 100 mg/dl < 2,5 mmol/l
HDL	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l
Gesamtcholesterin	< 250 mg/dl < 6,5 mmol/l	< 200 mg/dl < 5,0 mmol/l	< 180 mg/dl < 4,5 mmol/l

Abbildung 8: Zielwerte einer Cholesterinsenkung in der Sekundär- und Primärprävention

Zusammenfassung und Fazit für die Klinik

Die Statintherapie hat in der Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung einen festen Stellenwert. Als Zielwert sollte bei diesem Patientenkollektiv geschlechtsunabhängig ein LDL-Cholesterinspiegel von < 100 mg/dl angestrebt werden (Abb. 8). Neben der direkten Senkung der Cholesterinspiegel verfügen Statine auch über ein weiteres komplexes lipidunabhängiges Wirkungsspektrum (pleiotrope Effekte), wobei aus klinischer Sicht der Verbesserung der Endothelfunktion und einer antithrombotischen Wirkung wahrscheinlich die größte Bedeutung zukommt. Interessanterweise kann der positive Effekt auf das Endothel durch eine zusätzliche HRT noch weiter verbessert werden, was die potentiell protektive Wirkung v. a. von Estrogenen im arteriellen Gefäßsystem weiter unterstreicht. Aufgrund der aktuellen Literatur scheint es aber auch durch eine zusätzlich bestehende Statintherapie bei postmenopausalen Frauen mit KHK nicht zu einer Erhöhung des kardialen Risikos durch eine HRT zu kommen. Daher erscheint es auch möglich, bei entsprechender peri- bzw. postmenopausaler Symptomatik diese spezielle Patientengruppe mit einer HRT zu behandeln.

Literatur:

- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Bell FP, Adamson I, Schwartz CJ. Aortic endothelial permeability to albumin: focal and regional pattern of uptake and transmural distribution of ¹³¹I-albumin in the young pig. *Exp Mol Pathol* 1974; 20: 57–68.
- Bell FP, Gallus AS, Schwartz CJ. Focal and regional patterns of uptake and the transmural distribution of ¹³¹I-fibrinogen in the pig aorta in vivo. *Exp Mol Pathol* 1974; 20: 281–92.
- Feldmann DL, Hoff HF, Gerrity RG. Immunohistochemical localization of Apo B in aortas from hyperlipidemic swine. Preferential accumulation in lesion-prone areas. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 817–22.
- Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet-derived growth factor (PDGF) promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 1992; 89: 507–11.
- Nilsson J. Cytokines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1184–90.
- Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69 (Suppl): S30–S37.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Suenram CA, Rozek MM. Atherosclerosis as an inflammatory process: the roles of the monocyte-macrophage. *Ann NY Acad Sci* 1985; 454: 115–20.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 9B–14B.
- Valente AJ, Graves DT, Vialle-Valentin CE, Delgado R, Schwartz CJ. Purification of a monocyte chemotactic factor (SMC-CF) secreted by non-human primate vascular smooth muscle cells in culture. *Biochemistry* 1988; 27: 4162–8.
- Wight TN. Cell biology of the arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 1–20.
- Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl E): 3–15.
- Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1992; 421: 277–90.
- Davis MJ, Woolf N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J* 1993; 69: 3–11.
- Anitschkow N, Chalatorow S. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentralbl Allg Pathol* 1913; 24: 1–9.
- Anitschkow N. Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr Path Anat* 1913; 56: 379–404.
- Brown BG, Xue-Qiao X, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression – new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781–91.
- Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesbro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis – evolving concepts. *Circulation* 1990; 82 (Suppl): II47–II59.
- Armstrong ML, Megan MB. Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 1972; 30: 675–80.
- Brown BG, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–98.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD for the MRFIT-Research group: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wuun CC, Davis BR, Braunwald E for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
- LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
- American Heart Association. Coronary risk handbook: Estimating risk of coronary heart disease in daily practice. American Heart Association, Dallas, 1973.
- Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–16.
- Hanke H. Östrogene und arterielle Gefäßwand. *Hämostasologie* 2000; 20: 195–200.
- Ludden JB, Bruger M, Wright IS. Experimental atherosclerosis. IV. Effect of testosterone propionate and estradiol dipropionate on experimental atherosclerosis in rabbits. *Arch Pathol* 1942; 33: 58–62.
- Clarkson TB, Bond MG, Bullock BC, McLaughlin KJ, Sawyer JK. A study of atherosclerosis regression in Macaca mulatta. V. Changes in abdominal aorta and carotid and coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 38 months and then regressed for 24 to 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. *Exp Mol Pathol* 1984; 41: 96–118.
- Hanke H, Höher H. Stellenwert der Cholesterinsenkung in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. *MedWelt* 1999; 50: 153–9.
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. *Z Kardiol* 1998; 87: 907–11.
- Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729–32.
- Faergeman O. Low-density lipoprotein cholesterol targets in 2003. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl D): D3–D7.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid-lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225–48.
- Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007–12.
- Lewis S, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, Letterer R, Limacher M, Moye LA, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 140–6.
- Dollar AL, Kragel AH, Fericola DJ, Wacławiw MA, Roberts WC. Composition of atherosclerotic plaques in coronary arteries in women < 40 years of age with fatal coronary artery disease and implications for plaque reversibility. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1223–7.
- 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.
- Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Puffer BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipida and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *JACC* 1999; 33: 2030–7.
- Fak AS, Erenus M, Tezcan H, Caymaz O, Atagündüz P, Oktay S, Oktay A. Effects of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur Heart J* 2000; 21: 190–7.
- Hulley S, 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.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D, Bittner V, Schrott HG, Blumenthal RS, Levy R for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.
- Hanke A, Hanke H, Hanke S, Bruck B, Brehme U, Gugel N, Finking G, Mück AO, Schmalz FW, Hombach V, Haasis R. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 121: 129–38.
- Adams MR, Register RC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–21.
- Levine RL, Shi-Juan C, Durand J, Yiu-Fai C, Oparil S. Medroxyprogesterone attenuates estrogen-mediated inhibition of neointima formation after balloon injury of the rat carotid artery. *Circulation* 1996; 94: 2221–7.
- Christiansen CC, Collins P, Hanke H, Mück AO, Rosano GMC. Hormonsubstitution und kardiovaskuläres System. *Zentralbl Gynäkol* 2000; 122: 453–4.



Priv.-Doz. Dr. med. Hartmut Hanke

Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie und Spezielle internistische Intensivmedizin. Oberarzt an der Abteilung für Innere Medizin II (Kardiologie/Angiologie/Pneumologie) der Universität Ulm. Klinische Arbeitsschwerpunkte: Interventionelle Kardiologie, internistische Intensivmedizin, interventionelle Angiologie.

Wissenschaftlicher Arbeitsschwerpunkt im Bereich der Arterioskleroseforschung: 1. Problem Restenose nach Ballonkatheterinterventionen, intravaskuläre Brachytherapie zur Restenoseprophylaxe; 2. Untersuchung der Wirkmechanismen von Estrogenen, Gestagenen und Androgenen im arteriellen Gefäßsystem im Rahmen experimenteller und klinischer Fragestellungen. Erforschung der Signaltransduktionswege bei der protektiven Wirkungsvermittlung von Sexualhormonen auf Gefäßwandebene.

Beirat der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(4 Ausgaben) zum Preis
von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BANCA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.