

Burkhard Hornig, Christoph Kohler

Abteilung Kardiologie,  
St. Claraspital, Basel

# Koronare Herzkrankheit: konservative statt invasive Therapie?<sup>1</sup>

## Endotheliale Dysfunktion: Mythos oder Realität?

### Summary

*Coronary heart disease: conservative instead of invasive therapy? Endothelial dysfunction: myth or reality?*

In patients with stable coronary artery disease (CAD) percutaneous coronary interventions (PCI) have the potential to improve symptoms. Obviously, PCI increases *locally* the coronary artery lumen area, but does not affect the *atherosclerotic process per se* located *generalised* within the arterial wall of the arterial tree. Accordingly, the evidence that PCI improves outcome in these patients is limited. In contrast, several conservative therapeutic interventions that improve the impaired endothelial function in patients with CAD – such as physical training, ACE-inhibitors/ARBs and statins – have been shown to improve both, symptoms and prognosis in patients with stable CAD. Endothelial function as a target of conservative therapies as mentioned above is therefore not a myth but a therapeutic chance and reality not to be underscored in the therapy of patients with CAD. Furthermore, the existing evidence supports the concept that improvement of endothelial function (*ie* improvement of the health of the vascular wall) as achieved by physical training, ACE-inhibitors/ARBs and statins can be translated into improved outcome in patients with CAD. Endothelial function represents therefore one of the decisive targets that make conservative therapy successful by affecting the atherosclerotic process *per se*.

**Key words:** coronary artery disease; endothelial function; physical training; ACE-inhibitors; angiotensin-II receptor antagonist; statins

### Zusammenfassung

Perkutane Koronarinterventionen (PCI) haben das Potential, bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) die

Symptomatik zu verbessern. Der Wirkmechanismus der PCI ist es, *lokal* die Lumenfläche der Koronararterie zu vergrössern. Dies hat allerdings keinerlei Effekt auf den in der Gefässwand lokalisierten und *generalisiert* im gesamten Gefässbett ablaufenden atherosklerotischen Prozess *per se*. Entsprechend verwundert es nicht, dass die Evidenz für eine Prognoseverbesserung durch die PCI bei Patienten mit *stabiler* KHK limitiert ist. Im Gegensatz dazu haben verschiedene konservative Therapieprinzipien (wie körperliches Training, ACE-Hemmer / AT-1-Blocker, Statine) nicht nur das Potential, die eingeschränkte Endothelfunktion bei Patienten mit KHK zu verbessern, sondern führen nachgewiesenermassen zudem zu einer eindeutigen Verbesserung der Symptome wie auch der Prognose bei Patienten mit stabiler KHK. Die Beschäftigung mit der Endothelfunktion ist deswegen bei Patienten mit KHK nicht ein Mythos, sondern eine Realität, die nicht unterschätzt werden sollte. Die vorhandenen Daten unterstützen das Konzept, dass eine Verbesserung der Endothelfunktion durch körperliches Training, ACE-Hemmer / AT-1-Blocker und Statine durch Beeinflussung des atherosklerotischen Prozesses *per se* (im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der gesamten Gefässwand) zu einer Verbesserung der Prognose bei Patienten mit KHK beiträgt. Die Beeinflussung der gestörten Endothelfunktion stellt deswegen bei Patienten mit KHK ein entscheidendes Therapieziel dar, dass es der konservativen Therapie ermöglicht, Symptome und Prognose dieser Patienten günstig zu beeinflussen.

**Schlüsselwörter:** koronare Herzkrankheit; Endothelfunktion; körperliches Training; ACE-Hemmer; Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonist; Statin

Korrespondenz:  
Prof. Dr. B. Hornig  
Abteilung Kardiologie  
St. Claraspital  
Kleinriehenstr. 30  
CH-4016 Basel  
[burkhard.hornig@claraspital.ch](mailto:burkhard.hornig@claraspital.ch)

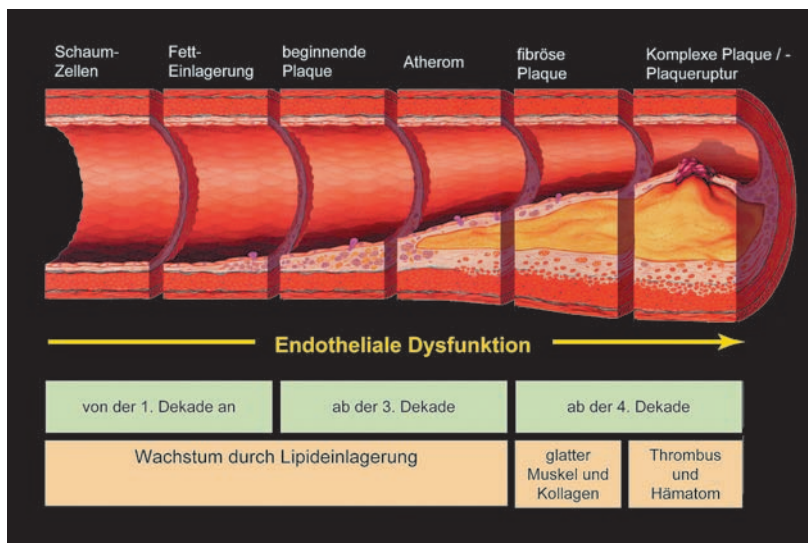
<sup>1</sup> Dies ist die Zusammenfassung eines Referates an der wissenschaftlichen Sitzung der Arbeitsgruppe «kardiale Rehabilitation», welches anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie im Juni 2007 in Genf gehalten wurde.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

**Einleitung**

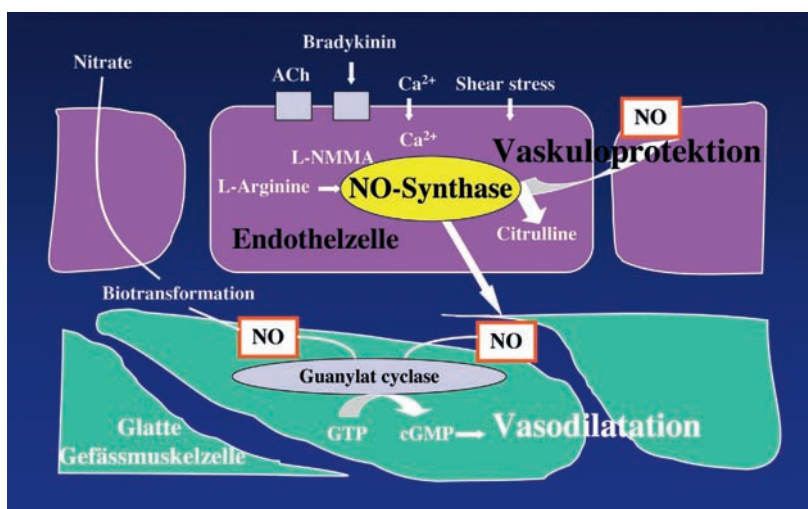
Atherosklerose und ihre Manifestation am Herzen, die koronare Herzkrankheit (KHK), zählen zu den häufigsten Krankheiten sowie Todesursachen in allen Industrienationen, auch in der Schweiz. Ein wesentliches Therapieprinzip bei der Behandlung von Patienten mit stabiler KHK ist die Aufweitung verengter Abschnitte der Koronararterien mittels perkutanen Koronarinterventionen (Ballon, Stent, ff, PCI). Die Fallzahlen der diagnostischen Herzkatheter sowie der PCI steigen in der Schweiz von Jahr zu Jahr [1]. Dieses Thera-

pieprinzip führt bei Patienten mit stabiler KHK zu einer Verbesserung der Symptomatik, hat allerdings nur einen limitierten Effekt auf die Prognose. Diese Tatsache wird exemplarisch durch die kürzlich publizierte COURAGE-Studie [2] trotz eindeutiger Limitationen veranschaulicht (u.a.: nur eine Minorität der gescreenten Patienten wurde in die Studie eingeschlossen; grosser Anteil an cross-over aus der konservativen Therapiegruppe in die PTCA-Gruppe). Es ist allerdings nicht verwunderlich, dass die PCI bei Patienten mit *stabiler KHK* im Gegensatz zu den Patienten mit einem *akuten Koronarsyndrom* (hier ist die PTCA prognostisch relevant und reduziert Mortalität und Morbidität durch Reduktion der Myokardischämie und Myokardnekrose) keinen wesentlichen Effekt auf die Prognose dieser Patienten hat, da die PCI ausschliesslich die *Lumenfläche* der Koronararterie *lokal*, d.h. an der behandelten Stelle vergrössert. Die PCI hat hingegen keinen Effekt auf den atherosklerotischen Prozess *per se*, der in der *Arterienwand* lokalisiert ist und *generalisiert* im gesamten Gefässbett abläuft (Abb. 1). Der grosse Vorteil der PTCA ist die Verbesserung der Symptomatik bei stabiler KHK und der eindeutig prognostische Nutzen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom



**Abbildung 1**  
Atherosklerose: eine Erkrankung der Arterienwand, nicht des Arterienlumens. Die Entwicklung der Atherosklerose fängt sehr früh an. Sehr früh lassen sich Störungen der Gefässfunktion nachweisen, z.B. bei Kindern mit genetisch determinierter Hypercholesterinämie schon im Alter von 10–15 Jahren. Bereits in der 3. und 4. Lebensdekade kann eine Störung der Gefässwandstruktur (intermediäre Läsion, Atherom) nachgewiesen werden. Ab der 4. Lebensdekade können instabile Plaques nachgewiesen werden, die gravierendste Folge ist die Plaque-Ruptur mit konsekutivem Myokardinfarkt.

Trotz aller Begeisterung für das Therapieprinzip der PCI stellt sich somit die Frage, mittels welcher «konservativer» Therapieprinzipien nicht nur die Symptomatik, sondern auch die Prognose bei Patienten mit KHK verbessert werden kann. Hierzu bedarf es Interventionen, die spezifisch in die pathophysiologischen Mechanismen der Atherosklerose eingreifen. An dieser Stelle ist zu betonen, dass einige Medikamente, die in der Therapie der KHK eingesetzt werden (z.B. Nitrate, Diuretika) keinen Effekt auf den atherosklerotischen Prozess an sich haben oder sogar ungünstige Wirkungen in der Dauertherapie entfalten können (Diuretika aktivieren das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin II erhöht den oxidativen Stress in der Gefässwand durch Stimulation der Sauerstoffradikal-bildenden Enzymsysteme NADP(H)-Oxidase und Xanthin-Oxidase).



**Abbildung 2**  
Das L-Arginin-NO-System: die Schlüsselfigur innerhalb der Gefässwand.

An dieser Stelle kann der «Mythos» *Endothel* vielleicht dadurch verdeutlicht werden, dass 1998 Furchgott, Ignarro und Murad für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Funktionsweise von Stickstoffmonoxid (nitric oxide [NO]), dem zentralen Botenstoff des Endothels, der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde. Das L-Arginin-NO-System ist die Schlüsselfigur innerhalb der Gefässwand

(Abb. 2). Es kann rezeptorvermittelt u.a. durch Acetylcholin oder Bradykinin aktiviert werden, worauf NO im Endothel durch die endotheliale NO-Synthase gebildet wird. Unter physiologischen Bedingungen ist der führende Mechanismus die Scherkraft-vermittelte Aktivierung des L-Arginin-NO-Systems, wie es bei jeder *körperlichen Aktivität* durch die begleitende Blutflusszunahme geschieht. Das Endothel reguliert durch die Freisetzung von NO nicht nur den Gefäßtonus, sondern erhält die Homöostase des Gefäßes, indem es die Balance zwischen Wachstum/Wachstumshemmung, anti- und prothrombotischen Eigenschaften, anti- und proinflammatorischen Mechanismen sowie die oxidative Balance der Gefäßwand reguliert. Bei Patienten mit KHK ist die Bioverfügbarkeit von NO reduziert und die endothelabhängige Vasodilatation eingeschränkt [3]. Diese Störung der Endothelfunktion hat prognostische Bedeutung. Je schlechter die NO-vermittelte Vasomotion in den Herzkranzarterien oder in peripheren Arterien ist, desto häufiger treten kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Bedarf an Bypass-Operation oder PTCA auf [4]. Die Implantation eines «drug eluting»-Stents (DES) in eine Koronararterie führt übrigens zu einer monatelang anhaltenden Störung der Endothelfunktion mit epikardialer Vasokonstriktion bei körperlicher Belastung, wie kürzlich in einer sehr eleganten Arbeit von Togni und Kollegen demonstriert werden konnte [5].

In die *klinische Realität* übertragen stellt sich die Frage, ob die Beeinflussung der bei Patienten mit KHK schwer gestörten Endothelfunktion das entscheidende Ziel für eine konservative Therapiemassnahme ist, um den atherosklerotischen Prozess als solchen günstig zu beeinflussen. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob eine Therapie, die die Endothelfunktion verbessert, auch zu einer Verbesserung der Symptomatik und Prognose bei Patienten mit stabiler KHK führt.

### **Körperliches Training als Therapieprinzip**

Sessa et al. konnten bereits 1994 im Hundemodell nachweisen, dass körperliches Training zu einer Zunahme der Expression der NO-Synthase führt [6]. In eigenen Arbeiten konnten wir 1996 zeigen, dass körperliches Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (zum grössten Teil auf dem Boden einer KHK) spezifisch die NO-vermittelte Va-

sodilatation im Bereich peripherer Arterien verbessert, ein Effekt, der wenige Wochen nach Beendigung des Trainingsprogramms verloren war [7]. Rainer Hambrecht konnte 2000 in einer vielbeachteten Arbeit zeigen, dass körperliches Training bei Patienten mit KHK die NO-abhängige Vasomotion im Bereich der Koronararterien sowohl epikardial (Ort der Plaque-Ruptur) als auch im Bereich der koronaren Mikrozirkulation (Regulation der Myokardperfusion) verbessert [8]. Es stellt sich somit die Frage, in wie weit körperliches Training, das spezifisch den zentralen pathophysiologische Mechanismen der Atherosklerose beeinflusst, tatsächlich zu einer Reduktion des Herzinfarkttrisikos führt. Auf diese spannende Frage gibt es bereits positive Antworten, denn es konnte gezeigt werden, dass ausdauerorientiertes körperliches Training (Nordic walking) das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Frauen [9] und Männern [10] reduziert. Offenbar in einer dosisabhängigen Weise, denn je häufiger pro Woche und je intensiver «walking» betrieben wurde, desto stärker war die Risikoreduktion [9]. Ist körperliches Training ein so starker physiologischer Reiz, dass es der PCI in der Therapie von Patienten mit stabiler KHK sogar überlegen ist? Diese provokative Frage kann sicher nicht generell beantwortet werden. Allerdings gibt es Pilotstudien, die zeigen, dass selektierte Patienten mit stabiler KHK und hochgradigen Koronarstenosen, bei denen keine PCI durchgeführt wurde, nach einem 12monatigem Trainingsprogramm weniger Beschwerden, ein besseres ereignisfreies Überleben, eine bessere Leistungsfähigkeit haben, seltener rehospitalisiert werden und geringere Therapiekosten verursachen als die Vergleichsgruppe, bei denen eine PCI und kein Training durchgeführt wurde [11].

Zusammengefasst haben wir somit sehr gute Evidenz dafür, dass körperliches Training ein Therapieprinzip darstellt, das bei Patienten mit stabiler KHK nicht nur spezifisch zentrale pathophysiologische Mechanismen der Atherosklerose günstig beeinflusst, sondern darüber hinaus zu einer Verbesserung der Symptomatik und der Prognose führen kann. Wann immer möglich, sollte dieses kostengünstige Therapieprinzip deswegen empfohlen werden und zum Einsatz kommen, insbesondere da auf diese Weise eine bei vielen Patienten erwünschte Normalisierung des Körpergewichts am ehesten erreicht werden kann.



**ACE-Inhibitoren (ACE-I) /  
Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-  
antagonisten (ARB)**

Bereits die ersten grossen klinischen Studien, in denen Patienten mit KHK nach einem Herzinfarkt mit einem ACE-I behandelt wurden, konnten demonstrieren, dass diese Therapie nicht nur das Überleben verlängert, sondern interessanterweise das Risiko für das Auftreten eines erneuten Herzinfarktes stark reduziert [12]. Diese Wirkung der ACE-I auf das Reinfarkttrisiko findet sich nicht nur in der SAVE-Studie, sondern ebenso in vielen anderen Megatrials (AIRE, TRACE, SOLVD-treatment, SOLVD-prevention [13]), in denen ACE-I bei Patienten mit KHK oder kardiovas-

kulärem Risikoprofil (HOPE [14]) erfolgreich eingesetzt wurden. Es stellt sich deswegen die Frage, in wie weit ACE-I spezifische, vaskuloprotektive Eigenschaften haben, durch die dieser deutliche und reproduzierbar nachweisbare Effekt auf das Reinfarkttrisiko erklärt werden kann.

Das Endothel hat Bradykininrezeptoren, durch deren Stimulation das L-Arginin-NO-System aktiviert werden kann. In einer früheren Arbeit konnten wir bei gesunden Probanden nachweisen, dass zumindest ein Teil der günstigen Wirkungen der ACE-I auf die endothelabhängige Vasodilatation Bradykinin/Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptor-vermittelt ist [15]. Weiterhin konnten wir bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (zumeist auf dem Boden einer KHK) zeigen, dass die Therapie mit einem ACE-I zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führt, indem die Bioverfügbarkeit von NO erhöht wird [16]. Weiterhin konnten wir bei Patienten mit KHK demonstrieren, dass ACE-I bzw. ARB antioxidative Eigenschaften haben und dadurch indirekt die Bioverfügbarkeit von NO in der Gefässwand erhöhen, indem die Inaktivierung von bereits gebildetem NO durch Sauerstoffradikale reduziert wird [3]. Ein wesentlicher, hieran beteiligter Mechanismus ist, dass durch die Therapie mit einem ACE-I/ARB die Aktivität der extrazellulären Superoxid-Dismutase (EC-SOD) gesteigert wird, die das führende Enzymsystem in der Gefässwand ist, das Sauerstoffradikale inaktiviert [3] (Abb. 3). Dieser Mechanismus hat wahrscheinlich gerade bei Patienten mit KHK Relevanz, weil bei dieser Population die Aktivität der EC-SOD stark erniedrigt ist [17]. Es mag erstaunen, dass ACE-I und ARB hier vergleichbare Wirkungen entfalten. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass beide Substanzklassen nicht nur Angiotensin-II-abhängige Wirkmechanismen haben, sondern dass neben den ACE-I auch ARB bradykininvermittelte Wirkungen haben können. An diesen Wirkungen scheint eine Angiotensin-II-vermittelte Stimulation des Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptors beteiligt, der während pharmakologischer Blockade des Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptors vermehrt durch Angiotensin II stimuliert wird. Tsutsumi et al. konnten experimentell demonstrieren, dass eine Überexpression des Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptors zu einer Aktivierung des vaskulären Kinin-Systems führt [18]. Wir konnten bei Patienten mit KHK zeigen, dass ein Teil der günstigen Wirkung des ARB Candesartan auf die endothelabhängige Vasodilatation Bradykinin/Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptor-vermittelt ist [19],

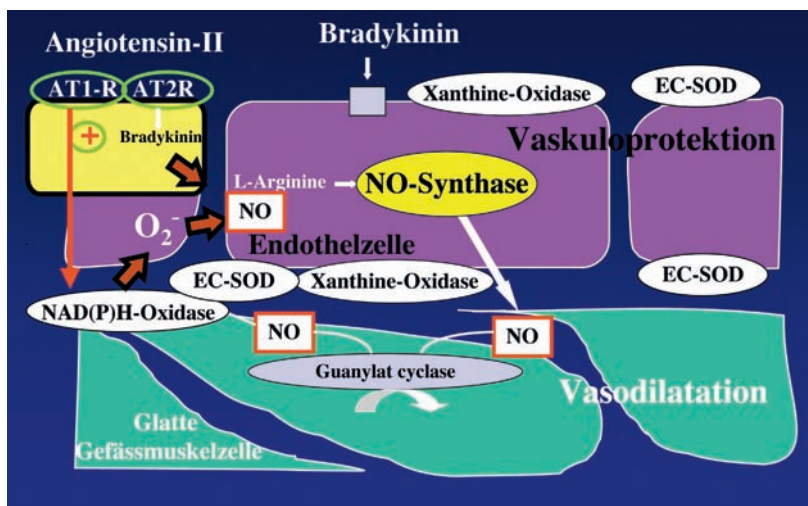


Abbildung 3  
Wirkprinzipien von ACE-I und ARB auf die Endothel-/Gefässfunktion.

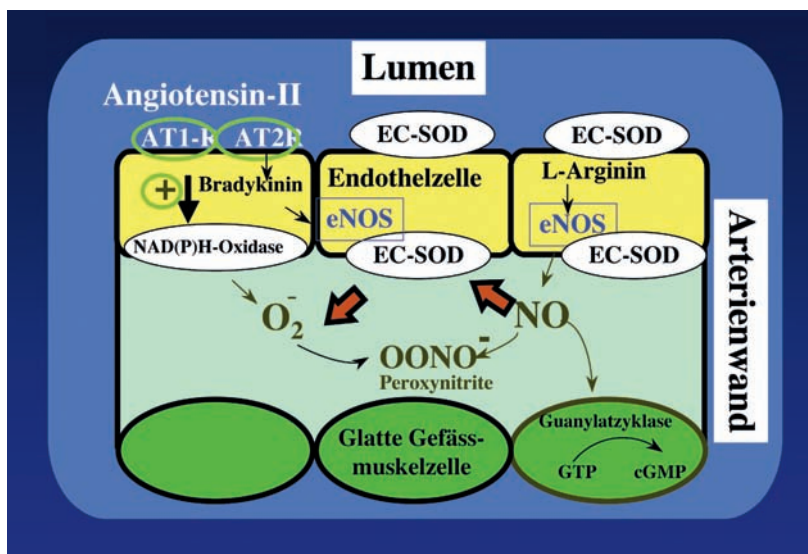
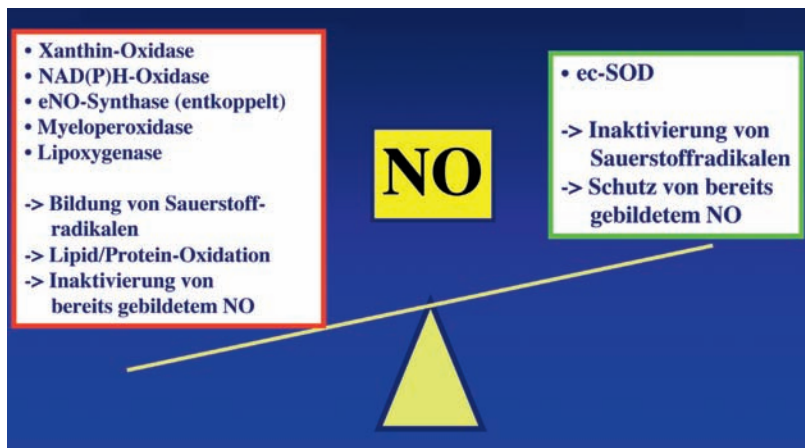


Abbildung 4  
Lokalisation und Interaktion der Superoxid-Dismutase (EC-SOD) mit Stickstoffmonoxid (NO) innerhalb der Gefässwand.



**Abbildung 5**  
Modulatoren der oxidativen Balance innerhalb der Gefäßwand.

denn die günstige Wirkung von intraarteriell infundiertem Candesartan konnte durch die gleichzeitige Infusion von HOE-140, einem spezifischen Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, gehemmt werden. Die Hypothese, dass dieser Effekt durch eine Angiotensin-II-vermittelte Stimulation des Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptors vermittelt ist, kann in vivo beim Menschen allerdings nicht verifiziert werden, da der verfügbare Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonist PD 123319 mangels toxikologischer Daten nicht für den Einsatz im Menschen zugelassen ist.

«Oxidativer Stress», d.h. eine Zunahme von Sauerstoffradikalen innerhalb der Gefäßwand, ist an der Entstehung und Progression der Atherosklerose wesentlich beteiligt [20–22]. Ein Verlust der oxidativen Balance (Abb. 5) innerhalb der Gefäßwand wird bei Patienten mit KHK neben einer Entkoppelung der NO-Synthase [30] zusätzlich durch eine Veränderung der Aktivität von pro- und antioxidativen Enzymsystemen verursacht. Wie oben erwähnt ist die Aktivität der EC-SOD, dem führenden antioxidativ wirksamen Enzymsystem bei Patienten mit KHK reduziert [17], kann allerdings durch die Therapie mit einem ACE-I oder ARB deutlich gesteigert werden [3]. Darüber hinaus konnten wir bei Patienten mit KHK in vivo nachweisen, dass die Aktivität der Xanthin-Oxidase, eines in der Gefäßwand lokalisierten, Sauerstoffradikale generierenden Enzymsystems, durch eine vierwöchige Therapie mit einem ARB deutlich reduziert wird [23]. Das bedeutet, dass die Therapie mit einem ARB in vivo bei Patienten mit KHK durch verschiedene, sich günstig ergänzende Wirkmechanismen zu einer Verbesserung der oxidativen Balance innerhalb der Gefäßwand führt und damit zentrale patho-

physiologische Mechanismen der Atherosklerose günstig beeinflusst.

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass die Therapie mit einem ACE-I/ARB bei Patienten mit KHK die Prognose günstig beeinflusst, und zwar nicht nur bei Patienten nach einem Myokardinfarkt oder mit chronischer Herzinsuffizienz. Experimentelle und klinische Daten unterstützen das Konzept, dass ACE-I/ARB eine Reihe von spezifisch vasculoprotektiven Eigenschaften besitzen. Deswegen ist die Therapie mit diesen Substanzen nicht nur bei Patienten mit KHK und St. n. Myokardinfarkt, sondern auch bei Patienten mit KHK und Hypertonie oder erhöhtem Risiko für weitere vaskuläre Komplikationen (z.B. junges Alter bei Erstmanifestation, gleichzeitig bestehender Diabetes mellitus) zu empfehlen.

### Statine

Die in den letzten Jahren publizierte Mega-Studien PROVE-IT [24] und TNT [25] zum Einsatz von Statinen bei Patienten mit KHK konnten demonstrieren, dass die aggressive Reduktion des LDL-Cholesterins in einen LDL-Zielbereich von <2,0 mmol/l zu einer maximalen Risikoreduktion für das erneute Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse führt, und zwar sowohl bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (PROVE-IT) als auch bei Patienten mit stabiler KHK (TNT). Bei der nachgewiesenen Wirkung der Statine auf harte klinische Endpunkte bleibt offen, welchen Anteil die Reduktion des LDL-Cholesterins hat und in welchem Umfang «pleiotrope» Effekte der Statine – d.h. Wirkungen, die unabhängig von der Reduktion des LDL-Cholesterins sind – beteiligt sind. Neueste Daten zeigen, dass Statine die Prognose in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Überleben selbst bei Menschen mit extrem niedrigen LDL-Plasmakonzentrationen verbessern [27]. Deswegen spricht einiges dafür, dass LDL-unabhängige Mechanismen an den vorteilhaften Wirkungen der Statine beteiligt sind.

Zu den pleiotropen Effekten der Statine gehört, dass Statine spezifisch und reversibel die Expression und Aktivität der endothelialen NO-Synthase steigern können [28, 29], dem «Schlüsselenzym» für die «Gesundheit» der Gefäßwand. Weiterhin zeigen experimentelle Daten, dass Statine die Anzahl der zirkulierenden, endothelialen Progenitorzellen erhöhen können [30]. Diese Zellen bieten das Potential, dass Endothelläsionen, sei es durch

Atherosklerose per se bedingt oder durch eine PTCA/Stent-Implantation verursacht, abheilen können. Die verfügbare Anzahl der endothelialen Progenitorzellen ist bei Atherosklerose sowie bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren reduziert. Das bedeutet, dass die Statintherapie einen körpereigenen «Reparatur»-Mechanismus, der bei Atherosklerose in seiner Funktion eingeschränkt ist, günstig beeinflusst. Neuere tierexperimentelle Daten konnten im Sinne einer «proof of concept»-Studie zeigen, dass die Transfusion vasculärer Progenitorzellen tatsächlich zu einer Verbesserung einer vorher eingeschränkten Endothelfunktion führt [32].

Ulf Landmesser konnte kürzlich in einer tierexperimentellen Studie nachweisen, dass Statine das Überleben nach einem Myokardinfarkt und die Zahl der zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen spezifisch über einen endotheliale NO-Synthase (eNOS)-abhängigen Mechanismus verbessern [33]. Der günstige Effekt der Statintherapie auf die Mortalität war bei Mäusen nach Myokardinfarkt ausschliesslich in der «wild type»-Gruppe (d.h. eNOS-Gen vorhanden) nachweisbar, in der Tiergruppe bei der die endotheliale NO-Synthase nicht vorhanden war (eNOS-knock-out-Tiere) hatte das Statin keinen Effekt. Diese tierexperimentellen Ergebnisse finden Bestätigung in einer retrospektiven Analyse aus der VAL-HEFT-Studie [34]. Hier führte die Therapie mit Statinen bei Patienten nach Myokardinfarkt mit initial bestehender Herzinsuffizienz während einer Nachverfolgungszeit von zwei Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität um 19% (Mortalität Statingruppe: 17,9% vs Mortalität ohne Statin: 20,3%;  $p = 0,02$ ). Diese Resultate unterstützen das Konzept, dass an den günstigen Wirkungen der Statine bei Patienten nach Myokardinfarkt «pleiotrope» Effekte wesentlich beteiligt sind.

Man könnte provokativ fragen, was ist die bessere Therapie bei Patienten mit stabiler KHK: ein Statin oder ein Stent? Für diese Frage gibt es sicher keine endgültige Antwort. Allerdings konnte in der AVERT-Studie elegant demonstriert werden dass während einer Nachbeobachtung von 18 Monaten eine aggressive Lipidsenkung (LDL  $<2,0$  mmol/l) mittels Statin die kumulative Inzidenz für eine Myokardischämie stärker reduziert als eine PTCA in Kombination mit einer «konventionellen» Senkung des LDL-Cholesterins (LDL  $<2,6$  mmol/l) [36]. Neben der anfangs zitierten Courage-Studie [2] ein weiteres Stück Evidenz, dass die konservative Therapie mit

einem Statin, nicht jedoch die PTCA, die Prognose von Patienten mit stabiler KHK günstig beeinflussen kann.

In der TNT-Studie konnte u.a. demonstriert werden, dass bei Patienten mit stabiler KHK eine aggressive LDL-Reduktion auf Zielwerte  $<2,0$  mmol/l zu einer 22prozentigen, signifikanten Reduktion des Risiko für einen nichttödlichen Myokardinfarkt oder Tod führt im Vergleich zur Patientengruppe, die leitliniengerecht mit einem LDL-Ziel von  $<2,6$  mmol/l behandelt wurde. Es stellt sich die Frage, bei welchen Patienten eine solch aggressive Therapie, die über die Ziele unserer aktuellen Leitlinien hinausgeht, anzustreben ist. Meine persönliche Meinung ist, dass am ehesten «red flag»-Patienten für eine aggressive LDL-senkende Therapie qualifizieren. Damit meine ich Patienten, die sehr jung den ersten Infarkt erleiden oder Patienten, bei denen die KHK unter konventioneller LDL-Senkung rasch progredient ist mit rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen.

Zusammengefasst ist die Evidenz hervorragend, dass die Therapie mit einem Statin die Prognose von Patienten mit KHK erheblich verbessert. Es spricht einiges dafür, dass die «pleiotropen» Effekte der Statine neben der Reduktion des LDL-Cholesterins an den günstigen Wirkungen der Statine auf harte klinische Endpunkte beteiligt sind. Die Therapie mit einem Statin ist somit bei Patienten mit KHK in jedem Fall grundsätzlich indiziert.

### Nikotinkarenz

Nikotin ist einer der primären kardiovaskulären Risikofaktoren und es ist bekannt, dass aktives wie passives Rauchen die Endothelfunktion in Koronararterien und peripheren Gefässen beeinträchtigt [35–40]. Diese Funktionsstörung des Gefässsystems ist potentiell reversibel, da gezeigt werden konnte, dass Nikotinkarenz zu einer Erholung der Endothelfunktion [41] bzw. zu einer Normalisierung der vorher eingeschränkten Myokardperfusion führen kann [42]. Wasserlösliche Antioxidantien wie Vitamin C haben das Potential, bei Rauchern die Gefäss- und Myokardperfusion zu verbessern, was dafür spricht, dass eine Störung der oxidativen Balance mit einem Überwiegen von Sauerstoffradikalen («oxidativer Stress») innerhalb der Gefässwand an der Fehlregulation der Vasomotion bei Rauchern beteiligt ist [43]). Vitamin C ist in diesem Zusammenhang allerdings nicht als Therapieempfehlung zu verstehen, da es lediglich



als «proof of concept»-Substanz im Rahmen dieser und anderer Studien eingesetzt wurde.

Nikotinkarenz zahlt sich für Patienten nach PTCA oder akutem Koronarsyndrom aus, denn Langzeituntersuchungen (follow-up 13 Jahre) belegen eine deutliche Mortalitätsreduktion im Vergleich zu den Patienten, die weiter rauchen [44, 45]. Die Aufgabe des Rauchens ist daher in der Sekundärprävention eine der wichtigsten und erfolgreichsten Massnahmen.

## Diät

Die Beziehung zwischen Diät und KHK ist komplex, da die Diät verschiedene Faktoren direkt beeinflussen kann wie das Körpergewicht oder indirekt das Diabetesrisiko, den Blutdruck und das LDL-Cholesterin. Für diese Risikofaktoren ist bekannt, dass sie alle per se zu einer Beeinträchtigung der Endothelfunktion führen. Interessanterweise führt eine nordamerikanische «fast-food»-Diät (= Hamburger mit 64 g mehrfach erhitztem und tief gefrorenem Fett) zu einer deutlichen postprandialen Störung der Endothelfunktion, wohingegen eine fettreiche Nahrung mit 64 g «frischem» Fett keinen Effekt auf die endothelabhängige Vasomotion hat [46]. Dies ist am ehesten dahingehend zu interpretieren, dass Diäten, die eine hohe Konzentration an Lipid-Oxidationsprodukten erhalten, zu einer Funktionsstörung des Endothels führen. Im Vergleich zu einer «western diet» zahlt sich insbesondere eine mediterrane Diät (reich an Brot, Gemüse, Früchten, Fisch, Olivenöl, geringe Menge Rotwein und arm an Butter und Schweine/Rindfleisch) für Patienten mit KHK aus. In der Lyon-Diet-Heart-Studie konnte an mehr als 600 Patienten mit überstandenen ersten Herzinfarkt bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten gezeigt werden, dass eine mediterrane Diät zu einer deutlichen Reduktion erneuter kardiovaskulärer Ereignisse führt, der primäre Endpunkt kardialer Tod und nichttödlicher Infarkt wurde unter mediterraner Diät um 72% seltener beobachtet als unter einer «normalen» westlichen Diät [47]. Interessanterweise unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht bezüglich Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Werten, was dafür sprechen könnte, dass pflanzliche Fette in Kombination mit einer an antioxidantienreichen Diät aus Obst und Gemüse das Fortschreiten einer etablierten Atherosklerose verzögern im Vergleich zu einer typischen «western diet»

mit einem hohen Anteil an tierischem Fett. Gute Argumente, um Patienten mit KHK für eine lustbetonte, mediterrane Diät zu gewinnen.

## Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten haben das Potential, neben der bekannten Wirkung auf den Blutdruck auch die Endothelfunktion im Bereich der epikardialen Leitungsgefäße – in limitiertem Umfang – zu verbessern, wie es beispielsweise in der ENCORE-1-Studie gezeigt wurde [48]. In dieser Studie wurde bei Patienten mit KHK die endothelabhängige, rezeptorvermittelte Vasomotion nach intrakoronarer Infusion von Acetylcholin an einem Koronargefäß untersucht, das frei von relevanten Stenosen war. Dieser Test wurde nach einer 6monatigen Behandlung mit Nifedipin, Cerivastatin oder der Kombination beider Substanzen wiederholt. Nifedipin konnte die epikardiale Vasokonstriktion nach Acetylcholin in den am stärksten konstringierenden Koronarsegmenten verbessern, allerdings wurde auch in der plazebobehandelten Patientengruppe eine Abnahme der Vasokonstriktion beobachtet (Nifedipin-Gruppe: 18,8% vs Plazebo-Gruppe: 10,0% Abnahme der Vasokonstriktion;  $p < 0,05$ ). Eine wichtige Limitation dieser Studie könnte allerdings sein, dass Cerivastatin zwei Tage vor der zweiten Charakterisierung der koronaren Endothelfunktion abgesetzt wurde. Denn es wurde gezeigt, dass nach Absetzen eines Statins Rebound-Effekte mit Verschlechterung der Endothelfunktion auftreten können [49].

Weitere Arbeiten, die das Potential von Kalziumantagonisten auf die Endothelfunktion untersucht haben, konnten bei Patienten mit Hypertonie zeigen, dass Nifedipin im Bereich der Unterarm-Mikrozirkulation die endothelabhängige Vasomotion nach Acetylcholininfusion verbessert, indem es die Bioverfügbarkeit von NO erhöht, am ehesten über antioxidative Eigenschaften [50]. Offenbar spielt das untersuchte Gefässbett (Leitungsgefäß vs Widerstandsgefäß) und der gewählte Stimulus, um NO aus dem Endothel freizusetzen (rezeptorvermittelt mittels Acetylcholin vs flussabhängige Vasodilatation) eine Rolle dafür, ob bei Kalziumantagonisten ein Effekt auf die Endothelfunktion nachweisbar ist oder nicht. Denn in einer Studie, in der bei Hypertonikern die Wirkung einer 6monatigen Therapie mit verschiedenen blutdrucksenkenden Substanzen auf die Flussabhängige, endothelvermit-

telte Vasodilatation der A. brachialis charakterisiert wurde, hatte ausschliesslich die Therapie mit einem ACE-I einen günstigen Effekt, nicht jedoch die Therapie mit Nifedipin [51]. Ob sich die Langzeittherapie mit Kalziumantagonisten in Bezug auf harte klinische Endpunkte in gleichem Umfang wie die Therapie mit einem ACE-I oder Statin bei auszahlt, ist noch offen. Allerdings konnte in der PREVENT-Studie bei 825 Patienten mit KHK gezeigt werden, dass die 3jährige Therapie mit Amlodipin zu einer signifikanten Reduktion grösserer kardiovaskulärer Ereignisse oder Eingriffe führt [52].

## Literatur

- Maeder MT, Stauffer JC, Windecker S, Pedrazzini G, Vuillomenet A, Rickli H, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2005. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2006;10:92–100.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KT, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al., for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–16.
- Hornig B, Landmesser U, Kohler C, Ahlersmann D, Spiekermann S, Christoph A, et al. Comparative effect of ACE-inhibition and angiotensin II-type 1-receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease – role of superoxide dismutase. *Circulation*. 2001;103:799–805.
- Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–906.
- Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):231–6.
- Sessa WC, Pritchard K, Sevedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*. 1994;74:349–53.
- Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;93:210–14.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454–60.
- Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J of Med*. 1999;341:650–8.
- Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med*. 1998;338:94–9.
- Hambrecht R, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation*. 2004;109:1371–8.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:669–77.
- Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, et al. for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–53.
- Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE-inhibitors in humans. *Circulation*. 1997;95:1115–8.
- Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2842–8.
- Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease; relation to endothelium-mediated vasodilation. *Circulation*. 2000;101:2264–70.
- Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest*. 1999;104(7):925–35.
- Hornig B, Kohler C, Schlink D, Tatge H, Drexler H. AT1-receptor antagonism improves endothelial function in coronary artery disease by a bradykinin/B2 receptor dependent mechanism. *Hypertension*. 2003;41:1092–5.
- Hornig B. Vitamins, antioxidants and endothelial function in coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs and Therapy*. 2002;16(5):401–9.
- Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2003;91(3A):7–11A.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109(21Suppl 1):II27–33.
- Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, Brecht M, Gamez G, Tatge H, et al. Electron spin resonance characterization of vascular Xanthine- and NAD(P)H-oxidase-activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*. 2003;107:1383–9.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New Engl J Med*. 2004;350(15):1495–504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New Eng J Med*. 2005;352(14):1425–35.
- Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, Heidenreich PA. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation*. 2007;116:613–8.
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1129–35.
- Laufs U, Endres M, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation*. 2000;102:3104–10.
- Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–14.
- Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest*. 2001;108(3):391–7.
- Wassmann S, Werner N, Czech T, Nickenig G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells. *Circ Res*. 2006;99:e74–83; published online before print September 21, 2006.



- 32 Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2004;110(14):1933–9.
- 33 Krum H, Latini R, Maggioni AP, Anand I, Masson S, Carretta E, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;119(1):48–53.
- 34 Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res*. 2004;95(4):343–53.
- 35 Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AV, Schwartz L, Title LM, et al, for The Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341:70–6.
- 36 Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88:2149–55.
- 37 Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term smoking impairs endothelium-dependent coronary artery vasodilator function. *Circulation*. 1995;92:1094–100.
- 38 Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334:150–4.
- 39 Kiowski W, Linder L, Stoschinsky K, et al. Diminished vascular tone to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation*. 1994;90:27–34.
- 40 Lavi S, Prasad A, Yang EH, Mathew V, Simari RD, Rihal CS, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(20):2621–7.
- 41 Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Celermajer DS. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med*. 1999;130:578–81.
- 42 Morita K, Tsukamoto T, Naya M, Noriyasu K, Inubushi M, Shiga T, et al. Smoking cessation normalizes coronary endothelial vasomotor response assessed with 15O-Water and PET in healthy young smokers. *J Nucl Med*. 2006;47(12):1914–20.
- 43 Kaufmann PA, Gnechi-Rusone T, di Terlizzi M, et al. Coronary heart disease in smokers. Vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation*. 2000;102:1233–8.
- 44 Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med*. 1997;336:755–61.
- 45 Daly LE, Mulcahy R, Graham JM, et al. Long-term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *Brit Med J*. 1983;287:324–6.
- 46 Williams MJA, Sutherland WHF, McCormick MP, et al. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1050–5.
- 47 DeLorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–85.
- 48 The ENCORE I Study. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2003;107:422–8.
- 49 Laufs U, Endres M, Custodis F, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feed-back regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation*. 2000;102:3104–10.
- 50 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension*. 2001;37:943.
- 51 Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41:1281.
- 52 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102:1503–10.