

Prävention des Myokardinfarktes mit Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten

S. Silber

Division of Cardiovascular Disease, The University of Alabama at Birmingham, USA

Der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen, der häufigsten Todesursache von Erwachsenen in der westlichen Welt, kommt herausragende Bedeutung zu. Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung gelangen Nitrate, Betablocker und Kalziumantagonisten mit einer Vielzahl von Untergruppen und Einzelpräparaten zur Anwendung als effektive Antianginosa. Die statistisch gesicherten Erfolge in der Reduktion kardialer Ereignisse sind in Abhängigkeit von der verwendeten Substanz z.T. bescheiden, z.T. auch ermutigend. Die vorliegende Arbeit schließt auch eine kritische Bewertung statistischer Methoden ein, die zum allgemeinen Verständnis unerlässlich ist.

Schlüsselwörter: Betablocker – Nitrate – Kalziumantagonisten – Myokardinfarkt-Prävention – Instabile Angina pectoris

Die koronare Herzerkrankung ist die häufigste Todesursache von Erwachsenen in der westlichen Welt. Seit Jahrzehnten wird mit großem Aufwand nach Mitteln und Wegen gesucht, um die koronare Mortalität und die Häufigkeit nichtfataler kardialer Ereignisse durch primär- und sekundärpräventive Maßnahmen zu senken. Die Progression einer dokumentierten Koronarstenose ist nicht linear und aufgrund des koronararteriographischen Befundes in hohem Maße unvorhersehbar [3]. Da der akute Myokardinfarkt meist durch Rupturierung eines atherosklerotischen Plaques mit Thrombusbildung ausgelöst wird, ist verständlich, wes-

halb revaskularisierende Maßnahmen einen Infarkt verhüten bzw. begrenzen können. Für die koronare Bypassoperation sind heute die Risikogruppen von Patienten, die hinsichtlich einer Prognoseverbesserung von dem Eingriff profitieren, gut definiert [32]. Für die Ballondilatation (PTCA) stehen entsprechende Daten noch aus. Zahlreiche Studien haben auch die Möglichkeit einer Prognoseverbesserung durch Antikoagulation bzw. Plättchenaggregationshemmung bei instabiler Angina pectoris und Thrombolyse bei akutem Infarkt belegt [32].

Im Gegensatz hierzu ist nicht unmittelbar verständlich, weshalb Antianginosa einen Myokardinfarkt verhüten sollen. Überraschend hat sich aber experimentell sowohl für Nitrate, Betablocker und Kalziumantagonisten ein plättchenaggregationshemmender Effekt und für Betablocker und Kalziumantagonisten eine antiatherogene Wirkung nachweisen lassen [7, 8, 14, 15, 18, 20, 24]. Ferner könnten Nitrate und Kalziumantagonisten bei instabiler Angina pectoris durch Vasodilatation das Ausmaß eines erhöhten Tonus der Koronargefäßmuskulatur reduzieren. Bei akutem Myokardinfarkt könnten Antianginosa durch die Änderung von Lastbedingungen, Kontraktilität und Herzfrequenz die Infarktausdehnung begrenzen. Große Erwartungen wurden insbesondere in die Kalziumantagonisten Verapamil, Nifedipin und Diltiazem gesetzt, da sie experimentell ischämisches Myokard direkt schützen („Kardioprotektion“) und die Infarktgröße reduzieren [19, 22, 49].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den derzeitigen Kenntnisstand zur Prognoseverbesserung durch Nitrate, Betablocker und Kalziumantagonisten unter klinisch relevanten Ge-

sichtspunkten zusammenzufassen und praktische Schlußfolgerungen zu ziehen.

Definition von Prognoseverbesserung

Unter Prognoseverbesserung versteht man die Reduktion fataler (Mortalität) und nichtfataler (Morbidität) kardialer Ereignisse. Letztere beinhalten u.a. die Anzahl überlebter (Re-)Infarkte, die Entstehung neuer bzw. Progredienz bekannter Koronararterienstenosen, das Auftreten einer erstmaligen, erneuten oder instabilen Angina pectoris, die Notwendigkeit revaskularisierender Maßnahmen und die Gesamtdauer stationärer Aufenthalte. Unter *instabiler Angina pectoris* wird ein Schmerzsyndrom zusammengefaßt, welches häufig mit einem erhöhten Infarktrisiko (drohender Infarkt) verbunden ist. Der *akute Myokardinfarkt* führt in den ersten Stunden zu einem progressiven, irreversiblen Untergang von Myokard. In der Frühphase wird die Mortalität v.a. durch fatale Arrhythmien und Infarktausdehnung mit Pumpversagen bestimmt. Patienten *nach Myokardinfarkt* sind durch plötzlichen Herztod (meist Kammerflimmern), Reinfarkt und Herzinsuffizienz gefährdet.

Die Daten

Therapiebeginn bei drohendem Myokardinfarkt

Nitrate bei drohendem Myokardinfarkt. Obwohl Nitrate meist routinemäßig bei instabiler Angina pectoris intravenös verabreicht werden, liegen

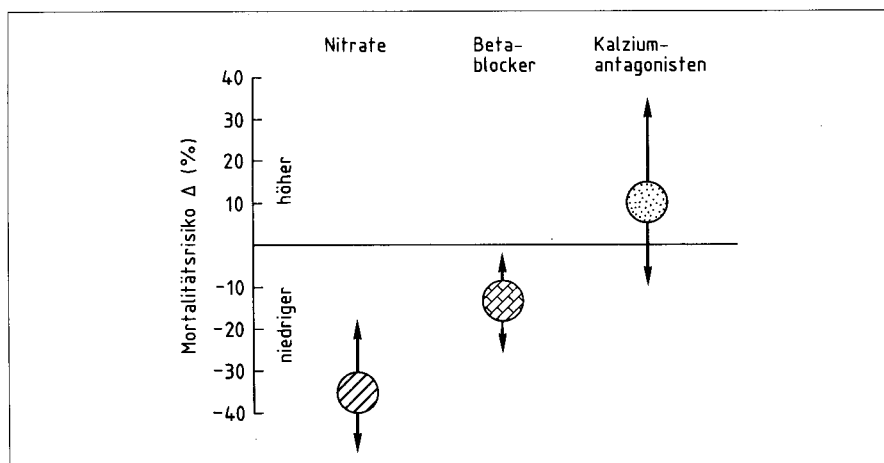


Abb. 1. Änderung des Mortalitätsrisikos bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter dem Einfluß von Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten. Die Kreise stellen die Mittelwerte, die Pfeilenden jeweils die obere und untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls dar. Nitrate reduzieren das Mortalitätsrisiko um 35% (–18% bis –49%), Betablocker um 13% (–2% bis –25%) während sich für Kalziumantagonisten bei einem weiten Konfidenzintervall von –9% bis +35% eine Erhöhung des Risikos um 10% ergibt

weder für Nitroglycerin noch für Isosorbiddinitrat oder Isosorbid-5-Mononitrat schlüssige Daten über eine Beeinflussung der Infarkthäufigkeit vor.

Betablocker bei drohendem Myokardinfarkt. Die Möglichkeit einer Infarktverhütung bei instabiler Angina pectoris ist aus 5 Betablockerstudien an ca. 4700 Patienten ersichtlich [53]. Die zusammengefaßten Ergebnisse zeigten eine Senkung der Infarktrate von 32% auf 29%. Diese Reduktion des Infarktrisikos von 13% war statistisch signifikant [53].

Kalziumantagonisten bei drohendem Myokardinfarkt. Nifedipin ist der einzige Kalziumantagonist, der mit dieser Fragestellung konsequent untersucht wurde. Die insgesamt 5621 Patienten (7 Studien) wurden in der Regel innerhalb von 6–24 h nach Symptombeginn erfaßt. In den meisten größeren und kleineren Studien, wie NAMIS („Nifedipine in Acute Myocardial Infarction Study“) und TRENT („Trial of Early Nifedipine Treatment“) war im Placebovergleich unter Nifedipin 40–120 mg/d keine signifikante Reduktion der Infarktraten (18–75%) feststellbar [1, 2, 9, 25, 34, 48]. Sogar die retrospektive Analyse der 4491 Patienten der TRENT-Studie ließ keine spezielle Untergruppe erkennen, die von Nifedipin profitiert hätte [48]. In der HINT-Studie („Holland Interuniversity Nifedipine Trial“) an 515 Patienten

führten 60 mg Nifedipin/d innerhalb von 48 h sogar zu einer höheren Infarktrate als Placebo (28% vs. 15%) [40]. Eine Zusatzmedikation von Metoprolol verhinderte diesen deletären Effekt [40].

Therapiebeginn bei akutem Myokardinfarkt

Nitrate bei akutem Myokardinfarkt. Die zusammengefaßte Analyse von 10 Studien (3 mit Natriumnitroprussid und 7 mit Nitroglycerin) an 2041 Patienten ergab eine signifikante Reduktion der Mortalität von 18,9% auf 13,3% [51]. Die Reduktion des relativen Risikos eines fatalen Ereignisses betrug 35% (95% Konfidenzintervall zwischen –18% und –49%, Abb. 1) [51, 52]. Die ausschließliche Betrachtung des Nitroglycerins, welches meist innerhalb der ersten 8–24 h nach dem Schmerzereignis in einer Dosierung von ca. 5–50 µg/min verabreicht wurde, führte bei einer Senkung der Mortalität um 41% (von 20,5% auf 12,0%) zu noch besseren Resultaten [51]. Der größte Therapiegewinn war in der 1. Woche nachweisbar, in der die Frühmortalität signifikant um 43% (von 9,6% auf 5,5%) gesenkt wurde [51]. Die Spätmortalität war noch um 19% (11,6% vs. 9,4%) vermindert [51]. Zur Beurteilung einer Beeinflussung nichtfataler Ereignisse liegen keine ausreichenden Daten vor.

Betablocker bei akutem Myokardinfarkt. Die zusammengefaßte Auswertung von 27 randomisierten Studien an über 27000 Patienten ergab für die ersten 48 h eine Mortalitäts-senkung um 25% [52]. In der 1. Woche wurde das relative Risiko eines fatalen Ereignisses um 13% gesenkt (95% Konfidenzintervall von –2% bis –25%, Abb. 1) [50, 52]. Während die Betrachtung zahlreicher „kleinerer“ Studien mit geringer Fallzahl für die intravenöse und orale Gabe zu keinen schlüssigen Ergebnissen führte [50], konnte in 2 größeren Studien, in denen Betablocker schon am 1. Tag intravenös verabreicht wurden, ein prognoseverbessernder Effekt belegt werden: In der Göteborg-Studie (1395 Patienten) reduzierte die intravenöse Gabe von 15 mg Metoprolol mit anschließender oraler Medikation von 200 mg/d die Frühmortalität und senkte die Dreimonatsmortalität signifikant um 36% (von 8,9% auf 5,7%) [39]. In der ISIS-1-Studie („first International Study of Infarct Survival“) wurden 5–10 mg Atenolol innerhalb von 12 h nach Schmerzbeginn injiziert und die Therapie für 1 Woche mit 100 mg/d oral fortgeführt. Nach 1 Woche kam es bei 16027 Patienten zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität von 15% (4,6% vs. 3,9%) [41].

Nichtfatale Ereignisse wurden insgesamt um 19% reduziert (95% Konfidenzintervall von –5 bis –33%) [52]. Allerdings lassen nicht alle Studien diese Signifikanz erkennen [50]. So war in der ISIS-1-Studie die Rate nichtfataler Ereignisse im Krankenhaus unter Atenolol von 2,5% mit der unter Placebo von 2,8% identisch [41].

Kalziumantagonisten bei akutem Myokardinfarkt. Die zusammengefaßte Analyse von 4 Nifedipin- und 3 Verapamilstudien konnte keine Wirkung auf Morbidität oder enzymatisch bestimmte Infarktgröße sichern [52]. Die Mortalität in den Kontrollgruppen betrug 6,0% (197/3243), unter Kalziumantagonisten 6,7% (217/3228). Das relative Risiko eines fatalen Ereignisses wurde durch Kalziumantagonisten um 10% erhöht (bei einem auffallend weiten 95%-Konfidenzintervall von –9% bis +35%, Abb. 1) [52].

Für das Nifedipin allein sind Daten

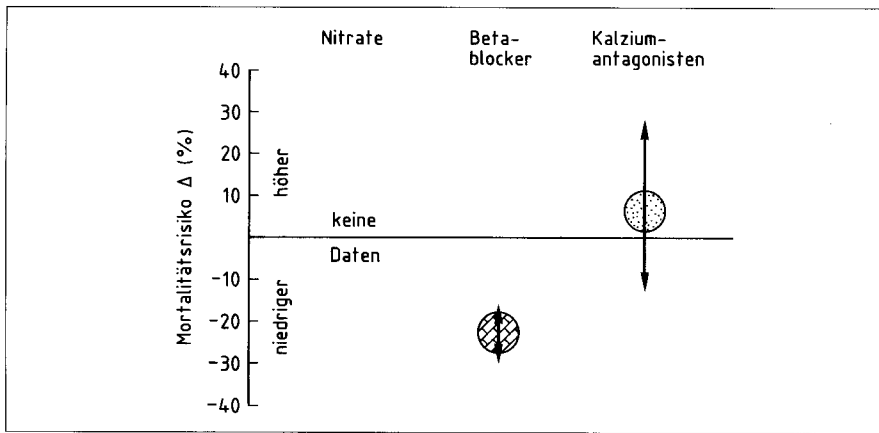


Abb. 2. Änderung des Mortalitätsrisikos bei Patienten nach Myokardinfarkt unter dem Einfluß von Betablockern und Kalziumantagonisten. Die Kreise stellen die Mittelwerte, die Pfeilenden jeweils die obere und untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls dar. Während Betablocker das Mortalitätsrisiko um 22% (-16% bis -30%) senken, ergibt sich für Kalziumantagonisten bei einem weiten Konfidenzintervall von -13% bis +28% eine Erhöhung des Risikos um 6%. Für den Stellenwert der Nitrate in der Sekundärprophylaxe liegen keine prospektiven Daten vor

zur Mortalität aus 4 Studien bei Patienten mit drohendem Infarkt ersichtlich. Bei „niedrigem Risiko“ betrug die 6-Wochen-Mortalität unter 120 mg Nifedipin/d 6,3% (Plazebo: 5,9%) und die Reinfarktrate 9,4% (Plazebo 10,3%) [13]. Die ausschließliche Betrachtung der TRENT-Patienten, die definitiv einen Infarkt erlitten ($n=2871$) ergab eine 4-Wochen-Mortalität von 10,2% für Nifedipin (Plazebo: 9,3%) [48]. In der NAMIS-Studie war die 2-Wochen-Mortalität aller Patienten unter Nifedipin mit 7,9% (7/89) sogar signifikant höher als unter Plazebo (0%, 0/82) [25].

Verapamil wurde in der DAVIT-1-Studie („Danish Verapamil Infarction Trial“) geprüft [38]. Von den zunächst 3498 aufgenommenen Patienten wurden 2062 ohne Myokardinfarkt ausgeschlossen, so daß die Daten auf einem relativ homogenen Krankengut von 1436 Patienten mit gesichertem Myokardinfarkt beruhen. Bemerkenswert ist, daß bei 58% der Patienten die i.v.-Gabe von 0,1 mg/kg Verapamil innerhalb von 6 h eingeleitet wurde. Die orale Tagesdosis von 360 mg wurde 6 Monate fortgeführt. Mortalität und Reinfarktrate waren am Ende der 1. Woche nicht verschieden [38]. Retrospektive Untergruppenanalysen ergaben, daß Verapamil sowohl die Mortalität zwischen dem 22. und 180. Tag von 6,4% auf 3,7% als auch die Reinfarktrate zwischen dem 15.

und 180. Tag von 7,0% auf 3,9% jeweils signifikant erniedrigte [24, 38].

Diltiazem ist der 1. Kalziumantagonist, der prospektiv eine statistisch gesicherte Reduktion der Reinfarktrate bei „nichttransmuralem“ (genauer „non-Q-wave“) Infarkt sichern konnte [10]. In dieser DRSG-Studie („Diltiazem Reinfarction Study Group“) kam es bei 576 Patienten nach 2wöchiger Einnahme von 360 mg Diltiazem/d zu einer signifikanten Senkung der Reinfarktrate von 9,3% auf 5,2%. Die Mortalität blieb allerdings unbeeinflusst (Plazebo: 3,1% vs. Diltiazem: 3,8%) [10].

Therapie nach Myokardinfarkt

Die Therapie bei Patienten nach Herzinfarkt ist entweder schon während der Akutphase („early entry“) oder erst Wochen nach dem Infarkt („late entry“) eingeleitet worden.

Nitrate nach Myokardinfarkt. Ein Jahr nach der während des akuten Infarktes verabreichten Nitroglycerininfusion war die Mortalität immer noch von 31% auf 21% gesenkt ($p < 0,05$) [16]. Prospektive Studien mit Behandlungsbeginn in der Postinfarktphase liegen nicht vor. Die spärlichen Daten sind 2 kleineren Analysen zu entnehmen. Eine retrospektive Betrachtung (ohne Kontrollgruppe) ergab bei den 72 Patienten, die über

7 Jahre ≥ 40 mg Isosorbiddinitrat/d (im Mittel 55 mg/d) einnahmen, eine niedrigere Mortalität (26%) als bei den 46 Patienten, die im gleichen Beobachtungszeitraum weniger als 40 mg Isosorbiddinitrat/d (im Mittel 14 mg/d) einnahmen (39%, Senkung der Mortalität um ca. 33%) [5]. In einer retrospektiven Multivariationsanalyse an 139 Patienten nach Myokardinfarkt fiel auf, daß von den 20 getesteten Parametern dem Fehlen der Einnahme von Nitraten (meist Isosorbiddinitrat) eine prognostische Bedeutung zukam, die die Größenordnung von Risikofaktoren, wie Rauchen oder Diabetes mellitus übertraf [29]. Bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 11 Monaten betrug die Mortalität in vergleichbaren Gruppen bei Patienten ohne Nitraten 26%, die der Patienten mit Nitraten 10% [29]. Die Autoren waren von ihren eigenen Daten überrascht, da sie zunächst das Gegenteil erwartet hatten [29].

Betalocker nach Myokardinfarkt. Die Frage einer Prognoseverbesserung durch Betablockade nach Myokardinfarkt war Gegenstand von über 25 Studien an über 23000 Patienten. In 8 Studien konnte die Therapie mit intravenöser und/oder oraler Verabreichung schon sehr früh begonnen und dann fortgesetzt werden (z. B. Göteborg-Studie, ISIS-1), während in 17 Studien die orale Therapie erst gegen Ende der 1. Woche (z. B. BHAT, norwegische Studie) oder noch später begonnen wurde. Die zusammengefaßte Auswertung ergab eine Reduktion der Mortalität von 9,4% auf 7,6%, bei einer signifikanten Senkung des relativen Risikos um 22% (auffallend geringes 95%-Konfidenzintervall von -16% bis -30%, Abb. 2) [52]. Die Rate nichtfataler Ereignisse wurde bei 18841 Patienten von 7,5% auf 5,6%, also um 27% signifikant vermindert [50].

Kalziumantagonisten nach Myokardinfarkt. Die zusammengefaßte Auswertung von 4 Postinfarktstudien mit Lidoflazin, Verapamil, Nifedipin und Diltiazem ergab eine Mortalität von 10,9% (543/4979) unter Plazebo und unter Kalziumantagonisten von 11,2% (559/5005) [52]. Das relative Risiko eines fatalen Ereignisses stieg unter Kalziumantagonisten um 6%

an (95% Konfidenzintervall von -13% bis $+28\%$; Abb. 2) [52].

In der NAMIS-Studie („early entry“), war nach 6 Monaten eine statistisch unterschiedliche Mortalität zwischen *Nifedipin* (10,1%) und *Plazebo* (8,5%) nicht mehr nachweisbar [25]. In der „late-entry“-Postinfarktstudie SPRINT-1 („Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial“) hat sich eine Lebensverlängerung durch *Nifedipin* nicht bestätigt [43]. Bei den 2276 Patienten wurde 7–21 Tage nach dem Infarkt die Therapie mit 30 mg/d begonnen und nach 10 Monaten vorzeitig abgebrochen. Die Mortalität unter *Plazebo* (5,7%) war mit der unter *Nifedipin* (5,8%) praktisch identisch, ebenso die Reinfarktrate von 4,8% (*Plazebo*) bzw. 4,4% (*Nifedipin*) [43]. Die SPRINT-2-Studie (3mal 20 mg/d) ist noch nicht veröffentlicht, sie soll nach vorläufigen Informationen zu ähnlich negativen Ergebnissen geführt haben.

In der DAVIT-1-Studie („early entry“) war nach 6monatiger Einnahme von 360 mg/d *Verapamil* eine Senkung der Mortalität um 8% (von 13,9% auf 12,8%) erkennbar, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichte [38]. Die retrospektive Untergruppenanalyse ergab für Patienten ≥ 65 Jahre eine signifikante Senkung der Mortalität von 22% auf 15% [38]. Die Reinfarktrate war nach 6 Monaten mit 8,3% (*Plazebo*) vs. 7,0% (*Verapamil*) nicht signifikant verschieden [38].

Nach dem Erfolg der DRSG-Studie (s. oben) waren die Erwartungen an *Diltiazem* für die Sekundärprophylaxe hoch. In der MDPIT-Studie („Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial“) wurden 2466 Patienten 12–52 (im Mittel 25) Monate nach überstandenen Infarkt entweder *Plazebo* oder *Diltiazem* 240 mg/d zugeordnet [45]. Sowohl der Endpunkt Mortalität (*Plazebo*: 10,0%, *Diltiazem* 10,3%) als auch der Endpunkt nichtfataler Reinfarkt (*Plazebo*: 9,4%, *Diltiazem* 8,0%) waren unverändert [45]. Die retrospektive Untergruppenanalyse ließ weitere, wichtige Einzelheiten erkennen: Während *Diltiazem* bei Patienten ohne Lungenstauung bzw. einer linksventrikulären Auswurfraction (EF) $\geq 40\%$ das kardiale Risiko um 25% senkte, erhöhte es bei Patienten mit Zeichen einer Lungenstauung

bzw. einer EF unter 40% das Risiko eines kardialen Ereignisses bis zum 2,5fachen [45].

Diskussion

Allgemeine Bemerkungen. Eine Prognoseverbesserung kann nur in prospektiven, randomisiert-plazebokontrollierten und doppelblinden Studien aufgezeigt werden. Die Endpunkte, statistische Tests und die sich hieraus ergebende Größenordnung der erforderlichen Patientenzahl müssen a priori festgelegt sein. Obwohl der „harte“ Parameter Mortalität einfach zu bestimmen ist, sind Angaben zur Gesamtmortalität mit Zurückhaltung zu werten, wenn nicht andere Erkrankungen, z.B. maligne Tumoren, als Todesursache ausgeschlossen sind. Auch sollte der Unterschied zwischen kardialer und kardiovaskulärer Mortalität ersichtlich sein, da letztere auch zerebrale Ereignisse oder Aortenrupturen mit einbezieht.

Die Stratifikation der Gruppen erfolgte in den genannten Studien meist planmäßig, d.h. Alter, Geschlecht, Anamnese, Dauer der Schmerzen, Risikofaktoren und Begleitmedikation waren in den *Plazebo*- und *Verumgruppen* nicht signifikant verschieden. Trotzdem ist ein direkter Vergleich der Studien schwer, da unterschiedliche Protokolle mit verschiedenen Fragestellungen vorlagen. Selbst bei ähnlicher Zielsetzung bestanden abweichende Auswahlkriterien. Therapiebeginn, Therapiedauer und Beobachtungszeiträume waren ebenfalls uneinheitlich. Die Aussagen der einzelnen Studien gelten streng genommen nur für das jeweils untersuchte Patientengut.

Ein nichtsignifikantes Ergebnis kann auf einen zu starken Verdünnungseffekt bei Auswertung nach dem „intention-to-treat“-Prinzip, eine zu geringe Mortalität bzw. Morbidität der Kontrollgruppe, eine bidirektionale Wirkung, falsche Diagnosen, eine Unterdosierung oder auf ein grundsätzliches Fehlen der Medikamentenwirkung zurückgeführt werden.

Nicht unumstritten ist das „intention-to-treat“-Prinzip der statistischen Auswertung: Die Zuordnung eines Patienten zur *Plazebo*- oder

Verumgruppe bedeutet nicht, daß die Medikation tatsächlich bzw. in der vorgeschriebenen Dosierung erfolgte. Zur Auswertung gelangt die ursprünglich vorgesehene und nicht die endgültig durchgeführte Therapie, so daß Therapieabbrüche („drops outs“) und Therapiewechsel („cross over“) die Berechnungen erheblich beeinflussen können. So nahmen z.B. in der DAVIT-1-Studie nach 6 Monaten nur noch 61% der überlebenden *Verapamil*-Patienten das Präparat und 69% der Kontrollgruppe *Plazebo* [38]. In der MDPIT-Studie war eine *Diltiazem*-Dosis von 240 mg/d geplant, im Durchschnitt wurden aber nur 180 mg/d eingenommen [45]. Nach 2 Jahren standen nur 63% der überlebenden *Diltiazem*-Patienten unter Medikation und ebenso viele unter *Plazebo* [45]. Statistiker bestehen auf dem „intention-to-treat“-Prinzip, weil es einerseits die Studie weniger anfällig für Manipulationen macht und andererseits die Realität in der Praxis eher widerspiegelt. Hierbei senken unerwünschte Wirkungen aufgrund vorzeitiger Therapieabbrüche bzw. -änderungen direkt die Signifikanz. Ein nach dem „intention-to-treat“-Prinzip positives Ergebnis ist dann als klinisch relevant zu werten. Schlußfolgerungen, die aus retrospektiven Untergruppenanalysen abgeleitet werden, sind fraglich und dienen streng genommen nur der Hypothesengenerierung [4]. Die endgültige Bestätigung formulierter Hypothesen durch prospektive Folgestudien unterbleibt jedoch meist. Auch die angewandten statistischen Tests sind Gegenstand zahlreicher Diskussionen [28, 30]. Da dieses Thema hier nicht weiter erörtert werden kann, sei nur z.B. auf die grundlegende Änderung einer Aussage durch sogar „einfache“ Entscheidungen, wie die Wahl eines einseitig oder zweiseitig durchgeführten Tests, hingewiesen [52].

Eine „zu niedrige“ Mortalität bzw. Morbidität in der *Plazebogruppe* erschwert den Wirkungsnachweis und kann erwünscht [13] oder unerwartet auftreten [48]. Für die Planung von SPRINT-1 war eine Mortalität von 10% für das 1. Jahr veranschlagt, lag aber in der Studie mit 5,7% deutlich unter der Erwartung [43]. Auch in der *Diltiazem*-studie war die Reinfarktrate unter *Plazebo* wesentlich niedriger als in früheren Studien der

gleichen Arbeitsgruppe [10]. Ein möglicher Grund für die unerwartet niedrige Komplikationsrate in den Placebogruppen ist die gestattete Basismedikation: So nahmen ca. 20% der Patienten in SPRINT-1/TRENT bzw. rund 60% der Patienten in der Diltiazemreinfarktstudie zusätzlich Betablocker und rund 60% der MDPIT-Patienten zusätzlich Nitrate ein. Auch wenn die Ursachen für den Rückgang von Mortalität und Morbidität in den Kontrollgruppen noch nicht vollständig geklärt sind [17], liegt die Konsequenz für künftige Studienplanungen klar vor Augen: die Notwendigkeit einer immer größer werdenden Patientenanzahl („Megatrials“). Als Beispiel hierfür gelten die Metoprololstudien: Während die in den Jahren 1976–1981 durchgeführte Göteborg-Studie an 1395 Patienten zu einem für Metoprolol signifikanten Ergebnis führte (s. oben), konnte die in den Jahren 1982–1984 an 5778 Patienten durchgeführte MIAMI-Studie („Metoprolol in Acute Myocardial Infarction“) bei gleicher Metoprololdosierung keine Signifikanz mehr aufweisen (Mortalität nach 15 Tagen unter Placebo: 4,9% vs. Metoprolol 4,3%) [44].

Als weiterer Grund für negative Studienergebnisse kann eine bidirektionale Medikamentenwirkung in Betracht kommen, welche die Prognose entweder zeitlich versetzt (z.B. DAVIT-1) oder parallel (MDPIT) in Untergruppen sowohl verbessert als auch verschlechtert. Möglicherweise wurde die günstige Wirkung des Verapamils in der Subakutphase des Herzinfarktes (s. oben) durch eine ungünstige Wirkung in der 1. Woche verschleiert (Mortalität von 6,4% in der Verapamilgruppe und von 5,6% der Placebogruppe) [38]. So wurde z.B. auch die lebensverlängernde Wirkung des Diltiazems bei Patienten mit normaler Pumpfunktion durch die deletäre Wirkung bei Patienten mit einer Auswurfraction unter 40% aufgehoben [45].

Andererseits werden beeindruckende Ergebnisse gerade in Studien gefunden, die schwerkranke Patienten untersuchen. Die bemerkenswerten Ergebnisse der CONSENSUS-Studie (s. unten) sind in Relation zu der hohen Einjahresmortalität unter Placebo von rund 50% zu sehen [37]. Grundsätzlich erhält man um so

wahrscheinlicher ein positives Ergebnis für ein wirksames Präparat, je älter die untersuchten Patienten sind, je schlechter deren Prognose und je früher bei einem akuten Ereignis Therapie eingeleitet wird.

Die Problematik der Übertragung statistischer Daten auf die wichtige Frage, wie viele Patienten „umsonst“ behandelt werden müssen, um einem einzigen Patienten das Leben zu retten, ist bereits an anderer Stelle ausführlich diskutiert [32]. Als Faustregel gilt, daß bei akutem Infarkt 13 Patienten Nitroglycerin bzw. rund doppelt so viele Patienten einen Betablocker „umsonst“ erhalten, um einen Patienten zu retten [32]. Diese lebensverlängernden Maßnahmen liegen etwa in der Größenordnung des Effektes der Thrombolyse beim akuten Infarkt oder der Acetylsalicylsäure bei instabiler Angina pectoris [32].

Nitrate. Nitrate vermindern den Sauerstoffbedarf durch Vorlastsenkung über eine Venodilatation – ein wichtiges therapeutisches Prinzip, welches insbesondere bei Herzinsuffizienz die Hämodynamik verbessert. Bei Patienten mit „dynamischen“ Stenosen können Nitrate die Sauerstoffzufuhr über eine Koronardilatation erhöhen. Die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur erfolgt durch zyklisches GMP, welches über intermediär freigesetztes NO stimuliert wird.

Die vorliegenden retrospektiven Hinweise für eine Prognoseverbesserung durch Isosorbiddinitrat in der Postinfarktphase sind oft bei viel zu geringen Patientenzahlen ($n=257$) und fraglicher Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gesichert [5, 29]. Die vorsichtige Interpretation der Daten führt zu einer Empfehlung höherer Dosen von Isosorbiddinitrat [5, 6].

Bei akutem Myokardinfarkt kann Nitroglycerin die Nekrosebildung verzögern. Bei gleichzeitig erhöhter Steigerung der Kollateraldurchblutung wird die Möglichkeit einer „kontrollierten Reperfusion“ diskutiert [16]. Erst kürzlich veröffentlichte Daten weisen auf eine prompte Erholung der Pumpfunktion durch Kombination von Nitroglycerin und Reperfusion hin [47]. Eine gesicherte Erklärung für die prognoseverbessernden Hinweise während und nach Nitrattherapie kann nicht gegeben

werden. Da in den Studien mit akutem Infarkt auch Patienten ohne Herzinsuffizienz eingeschlossen waren, läßt sich die Lebensverlängerung nicht auf eine nitratbedingte Verbesserung der Hämodynamik zurückführen. Auch scheinen die antiischämischen und prognoseverbessernden Effekte nicht Hand in Hand zu gehen, da in den älteren Untersuchungen Nitrate kontinuierlich verabreicht wurden, ohne das Problem der Nitratintoleranz zu berücksichtigen [5, 6, 29, 31, 51]. Außerdem ist die Vasodilatation per se als lebensverlängerndes Prinzip unwahrscheinlich, da in der VHeFT-Studie die mit dem Vasodilatator Prazosin behandelte Parallelgruppe nicht profitierte [6]. Diskutiert wird eine Thrombozytenaggregationshemmung durch Nitrate, die in vivo ausgeprägter ist als in vitro [7]. In jüngster Zeit wurde bekannt, daß der EDRF („endothelium derived relaxing factor“) wohl mit Stickoxyd (NO) identisch ist [27]. Bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion können Nitrate als physiologische Substitutionstherapie für den EDRF-Mangel angesehen werden.

Betablocker. Betablocker senken den Sauerstoffbedarf durch Reduktion von myokardialer Kontraktilität, Herzfrequenz und Blutdruck. Betablocker mit ISA (intrinsische sympathomimetische β_1 -/ β_2 -Aktivität) weisen eine leichte „kardiostimulierende“ Wirkung auf und beeinflussen den peripheren Widerstand günstiger als Betablocker ohne ISA. Auch unter prognostischen Gesichtspunkten sollte nicht allgemein von „den“ Betablockern gesprochen werden, da die Analyse der 9 Studien (8354 Patienten), in denen Betablocker mit ISA verabreicht wurden, keine signifikante Senkung der Mortalität erkennen ließ, während in den 16 Studien (11575 Patienten), die einen Betablocker ohne ISA prüften, die Mortalität signifikant von 10,3% auf 7,5% gesenkt wurde [50]. Betrachtet man ausschließlich Studien mit mehr als 1000 Patienten, so kann man 4 Betablockern ohne ISA eine gesicherte lebensverlängernde Wirkung zuordnen: Atenolol (1mal 100 mg/d), Metoprolol (2mal 100 mg/d), Propranolol (3mal 80 mg/d) und Timolol (2mal 10 mg/d) [35, 39, 41, 46].

Andererseits erniedrigen Betablocker ohne ISA das HDL-Cholesterin

(bei meist unbeeinflusstem LDL) und lassen die Triglyceride (VLDL) in unterschiedlichem Ausmaß über eine Hemmung der Lipoproteinlipaseaktivität ansteigen [23]. Betablocker mit ISA verändern dagegen das Gesamtcholesterin, das HDL- und LDL-Cholesterin sowie die Triglyceride meist nicht, einige erhöhen sogar das HDL [18, 23]. Substanzen, wie Acebutolol oder Labetalol scheinen hier besonders vorteilhaft. Der Kardioselektivität kommt für die Interaktion mit dem Lipidstoffwechsel keine bzw. nur eine untergeordnete Rolle zu [23]. Obwohl die inverse Beziehung zwischen HDL und Risiko der Atherosklerose gut dokumentiert ist, fehlt der Beweis der Umkehrung, d. h. die Beziehung zwischen pharmakologisch induzierten Änderungen der Serumlipide und erhöhtem kardiovaskulären Risiko [18]. Im Falle der Betablocker ist sogar das Gegenteil ersichtlich: Obwohl Betablocker ohne ISA die Serumlipide „nachteilig“ veränderten, wurde eine Verbesserung der Prognose dokumentiert [18, 23, 50]. Bei schweren Fettstoffwechselstörungen ist die Applikation von Betablockern ohne ISA angebracht, allerdings ist dann mit einer prognoseverbessernden Wirkung nicht zu rechnen. Für das Labetalol liegen keine prognostischen Daten vor.

Die Analyse von Untergruppen mit „niedrigem“ Risiko (normale linksventrikuläre Pumpfunktion, keine Myokardischämie, keine komplexen Rhythmusstörungen) ließ keinen bzw. einen nur geringen Effekt der Betablockade erkennen [36, 50]. Dagegen profitierten Patienten mit „hohem“ Risiko (ältere Patienten, Reinfarkt, Herzinsuffizienz, Zustand nach Reanimation, anhaltende ventrikuläre Tachykardien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Post-Infarkt-Angina) eindeutig von der Verabreichung eines Betablockers [36, 44, 50]. Zu betonen ist aber, daß die Betablockerstudien nicht repräsentativ für alle Infarktpatienten sein können, da bis zu 77% der Patienten a priori (20–30% wegen Kontraindikationen) ausgeschlossen wurden [35, 50].

Als Erklärung für die gesicherte prognoseverbessernde Wirkung der Betablocker reicht die Infarktbegrenzung allein wohl nicht aus. Neben einer Plättchenaggregationshemmung

wird eine Stabilisierung der ventrikulären Flimmerschwelle vermutet [18, 20]. Neuere autopsische Daten der ISIS-1-Studie betonen die Verhinderung von Herzrpturen durch Betablocker [42].

Die Rolle der Betablocker in der Primärprävention bekam durch die MAPHY-Daten („Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension“) erneuten Auftrieb: Zunächst haben die 3 großen Studien MRC („Medical Research Council“), IPPSSH („International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension“) und HAPPHY („Heart Attack Primary Prevention in Hypertension“) im Vergleich zu Diuretika keinen Vorteil der Betablocker hinsichtlich der Reduktion von koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall oder Mortalität erkennen lassen [53]. MAPHY, der offene Metoprololteil von HAPPHY, zeigte gegenüber Diuretika bei vergleichbarer Blutdrucksenkung eine signifikante Reduktion der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität, insbesondere bei Rauchern. Vergleichbare Daten in der Primärprävention mit Kalziumantagonisten liegen nicht vor.

Kalziumantagonisten. Die antiischämische Wirkung dieser inhomogenen Substanzgruppe resultiert aus der Hemmung der kalziumabhängigen kontraktilen Prozesse mit Erhöhung des Sauerstoffangebotes (Koronardilatation) bei gleichzeitiger Senkung des Sauerstoffbedarfes (periphere Dilatation, z. T. auch Senkung der myokardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz).

Die fehlende Infarktverhütung durch *Nifedipin* bei drohendem Infarkt weist auf die untergeordnete Bedeutung eines erhöhten Koronartonus („Spasmus“) bei instabiler Angina pectoris hin. Bei diesem Syndrom steht wohl die intermittierende Bildung okklusiver bzw. nicht-okklusiver Thromben („dynamische Thrombose“) im Vordergrund, die den Erfolg von Aspirin/Heparin erklärt und die Ballondilatation in ihrer Bedeutung unterstreicht [32]. Als Erklärung für die mitunter deletären Folgen von *Nifedipin* bei instabiler Angina pectoris wurde ein „Steal“-Mechanismus bei gleichzeitiger Herzfrequenzsteigerung diskutiert [24]. Für eine günstige Wirkung des Nife-

dipins in der Sekundärprophylaxe gibt es keinen Anhalt. Die endgültigen Ergebnisse der INTACT-Studie („International Nifedipine Trial on Anti-atherosclerotic Therapy“), in der über 400 Patienten entweder 60–80 mg *Nifedipin*/d oder *Plazebo* erhalten und der Therapieerfolg mittels Koronarangiographie objektiviert wird [15], liegen noch nicht vor.

Für das *Verapamil* können noch keine weitgehenden Aussagen getroffen werden. Für die instabile Angina pectoris liegen keine Daten vor. Die signifikante Reduktion der Mortalität und der Reinfarktrate ab 2–3 Wochen nach dem Infarkt ist aufgrund der retrospektiven Untergruppenanalyse nicht gesichert. Daher muß die DAVIT-2 und die z. Z. in Italien laufende CRIS-Studie („Calcium antagonist Reinfarction Italian Study“) an 2500 Patienten abgewartet werden, in der die *Verapamil*gabe (3mal 120 mg/d) erst ab der 3. Woche nach dem Infarkt erfolgt.

Auch für *Diltiazem* liegen keine Daten zur Infarktverhütung bei instabiler Angina pectoris vor. Obwohl es in einer Dosierung von 360 mg/d als erster und einziger Kalziumantagonist einen prospektiv festgelegten, primären Endpunkt (Reinfarktrate nach nichttransmuralem Infarkt) günstig beeinflusste, kann aufgrund fehlender Detailinformationen die klinische Relevanz dieser Studie noch nicht abgeschätzt werden [11, 24]. Die Ergebnisse der MDPIT-Studie waren insgesamt enttäuschend, in Subgruppen kam es sogar zu deletären Folgen [45].

Unter klinischen Bedingungen überspielt die peripher vasodilatierende Wirkung den jedem Kalziumantagonisten inhärenten negativ inotropen Effekt. Besondere Vorsicht ist aber bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz geboten, da hier die Kontraktilität in stärkerem Maße vom transmembranalen Kalziumtransport abhängt und die adrenergen Reflexe weniger ausgeprägt sind [26]. Bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz sollte daher grundsätzlich von Kalziumantagonisten Abstand genommen werden.

Andere Vasodilatoren. Während die Basistherapeutika bei Herzinsuffizienz (*Digitalis* und *Diuretika*) bezüglich ihrer lebensverlängernden Wirkung unzureichend untersucht

sind, führten neuere Vasodilatoren in 24 kleineren Studien zu ermutigenden Hinweisen [53]. Die Kombination Isosorbid Dinitrat + Hydralazin, hat als erste gezeigt, daß eine medikamentöse Therapie das Leben von Patienten mit Herzinsuffizienz verlängern kann [6]. Diese VHEFT-Studie („Veterans administration HEart Failure Trial“) an 642 Männern senkte mittels Kombination von Isosorbiddinitrat (im Mittel 136 mg/d) + Hydralazin (im Mittel 270 mg/d) die Einjahresmortalität signifikant um ca. 38% (von 19,5% auf 12%). Nach 3 Jahren war der Effekt immer noch nachweisbar (46,9% vs. 36,2%). Bei einem im Vergleich zu CONSENSUS geringeren Schweregrad der Herzinsuffizienz, einer Ausfallrate von 22% und einer Compliance von 85%, ein beachtenswerter Erfolg, der von den Autoren mit der geringen, aber signifikanten Steigerung der linksventrikulären Auswurfraction in Verbindung gebracht wurde [6]. Leider läßt diese Studie nicht zwischen der Wirkung des Hydralazins und der des Isosorbiddinitrats unterscheiden.

Die Skandinavische CONSENSUS-Studie („COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study“) ist besonders beeindruckend [37]. 253 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wurden ca. 6 Monate lang mit Enalapril (2,5–40 mg/d, im Mittel 18,4 mg/d) oder Placebo behandelt. Die Mortalität wurde durch Enalapril deutlich um 40% (von 44% auf 26%) gesenkt und war nach 1 Jahr mit 31% (von 52% auf 36%) immer noch erniedrigt. Der lebensverlängernde Effekt wurde in erster Linie mit der Verhinderung der Progression des Pumpversagens und nicht über eine Reduktion des plötzlichen Herztodes erklärt [37]. Mit ersten Ergebnissen der SOLVD-Studie („Study Of Left Ventricular Dysfunction“), in der an über 7000 Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction unter 35% die Wirkung von Enalapril auf Prävention und Progression der Herzinsuffizienz untersucht wird, ist gegen Ende diesen Jahres zu rechnen. Da neuere Daten auch eine antianginöse, bzw. antiischämische Wirkung von ACE-Hemmern belegten, stellen sie eine vielversprechende neue Gruppe von „Koronartherapeutika“ dar. Ihr

Stellenwert im Vergleich zu den klassischen Anti-anginosa ist allerdings noch nicht untersucht.

Konsequenzen

Die Wahl eines Antianginosums unter prognostischen Gesichtspunkten hängt nicht nur von den erörterten Studienergebnissen, sondern auch von eventuellen Kontra- bzw. Zusatzindikationen ab. Die Richtlinien für eine Kombinationstherapie unter antiischämischen Gesichtspunkten sind an anderer Stelle ausführlich besprochen [33].

Nitrate. Bei *instabiler Angina pectoris* werden Nitrate routinemäßig verabreicht, obwohl für eine Reduktion der Infarkthäufigkeit keine schlüssigen Daten vorliegen. Bei *akutem Myokardinfarkt* reduziert eine Nitroglycerininfusion die Mortalität bei Patienten mit mittelgroßen und großen Infarkten. Der prognostische Gewinn ist besonders bei frühzeitigem Infusionsbeginn hoch und bleibt länger bestehen [51]. Da auch Patienten ohne Herzinsuffizienz einbezogen wurden, ist die Empfehlung einer routinemäßigen Nitratinfusion bei akutem Infarkt unter dem Gesichtspunkt der Lebensverlängerung wieder Gegenstand aktueller Diskussion [16, 51]. Für Patienten *nach Myokardinfarkt* kann eine Prognoseverbesserung durch Isosorbiddinitrat lediglich vermutet werden, für das Isosorbid-5-Mononitrat gibt es keine prognostischen Daten.

Da Nitrate, abgesehen von den meist nur initial auftretenden Kopfschmerzen, keine unerwünschten Wirkungen aufweisen, eine große therapeutische Breite aufweisen und relativ billig sind, (günstige Kosten-Nutzen-Relation) können sie großzügig verabreicht werden.

Betablocker. Bei *instabiler Angina pectoris* können Betablocker zur Reduktion des Infarkttrisikos verabreicht werden. Größere Studien wären jedoch notwendig, um diese Empfehlung zu sichern [53]. Bei *akutem Myokardinfarkt* ist die Reduktion der Infarktgröße und die Prognoseverbesserung durch Betablocker bewiesen [50]. Je früher die Be-

handlung beginnt, desto erfolgreicher ist die Lebensverlängerung [41]. Auch *nach Myokardinfarkt* sind Betablocker erwiesen wirksam. Der prognostische Gewinn ist am höchsten, wenn am 1. Tag mit i.v.-Betablockade begonnen und oral für mindestens 2 Jahre fortgeführt wird. Unter prognostischen Gesichtspunkten ist Betablockern ohne ISA (Atenolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol) der Vorzug zu geben.

In Anbetracht der Untergruppenanalysen wird meist empfohlen, nur Postinfarktpatienten mit „hohem Risiko“ zu behandeln (ältere Patienten, Reinfarkt, Zustand nach Reanimation, anhaltende ventrikuläre Tachykardien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Post-Infarkt-Angina). Andererseits ist gerade in dieser Gruppe die Häufigkeit von Kontraindikationen besonders hoch. Bei obstruktiver Ventilationsstörung können auch „kardioselektive“ Betablocker den Zustand verschlechtern. Die Diagnose „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ muß nicht allein Grund genug sein, auf Betablocker zu verzichten. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist es angebracht, kardioselektive Betablocker den nichtselektiven vorzuziehen, jedoch sollte die Notwendigkeit einer Betablockade nochmals überdacht werden. Bei gleichzeitig bestehender arterieller Hypertonie können kardioselektive Betablocker begründet bevorzugt werden. In Abhängigkeit vom Ausmaß einer Nieren- oder Lebererkrankung können überwiegend hepatisch oder renal metabolisierte bzw. eliminierte Substanzen gewählt werden [21]. Patienten mit deutlicher Sinusbradykardie/Sinusknotenerkrankung und/oder AV-Block 1. Grades sollten möglichst nicht mit Betablockern behandelt werden.

Unter Gesichtspunkten der Kosten-Nutzen-Analyse ist in jüngster Zeit erneut die Forderung nach einer Betablockade aller Postinfarktpatienten in den Vordergrund getreten [12, 36].

Kalziumantagonisten. Bei *instabiler Angina pectoris* verhindert Nifedipin das Auftreten eines Infarktes nicht. Die Größe des sich entwickelnden Infarktes wird durch Nifedipin nicht beeinflusst. Da Nifedipin sogar deleteriäre Folgen haben kann, sollte es bei

drohendem Infarkt nur in Kombination mit einem Betablocker verabreicht werden [40]. Bei Patienten mit *akutem Myokardinfarkt* konnte Diltiazem die Reinfarktrate nach „nicht-transmuralem“ („non-Q-Wave“) Infarkt reduzieren [10]. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit transmuralen Infarkt ist jedoch nicht gerechtfertigt. Die Mortalität blieb von Diltiazem unbeeinflusst. Vergleichbare Studien für Verapamil oder Nifedipin liegen nicht vor. Während der Akutphase eines transmuralen Infarktes ist weder von Verapamil noch von Nifedipin eine Prognoseverbesserung zu erwarten. *Nach Myokardinfarkt* war Nifedipin bislang wirkungslos. Ob Verapamil, wenn es ab der 2.–3. Woche nach Infarkt gegeben wird, die Prognose verbessert, kann erst nach Abschluß der laufenden CRIS-Studie beurteilt werden. Diltiazem ist nicht für alle Postinfarktpatienten empfehlenswert:

Während bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Auswurfraction ein Prognosegewinn zu erwarten ist, muß bei Patienten mit erniedrigter Auswurfraction dagegen mit nachteiligen Folgen gerechnet werden [45]. Die Absicherung des prognostischen Gewinns durch eine prospektive Studie an Patienten mit einer Auswurfraction über 40% wäre wünschenswert.

Ausblick. Obwohl Nitrate, Betablocker und Kalziumantagonisten hoch effektive antiischämische Medikamente darstellen, bestehen in Hinblick auf ihre prognoseverbessernde Wirkung erhebliche Unterschiede. Wie aus der Analyse hervorgeht, sind unsere Kenntnisse über eine Prognoseverbesserung durch Antianginosa noch sehr lückenhaft. Viele Studien wären notwendig, um die erforderlichen Daten zu erbringen. In Anbetracht der weitverbreiteten Anwendung von Ballondilatation und Thrombolyse erscheint es jetzt unwahrscheinlich, daß die noch fehlenden Daten bei instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt gewonnen werden können. Allerdings wären Informationen über die kombinierte Anwendung von Nitraten und Betablockern bei akutem Myokardinfarkt in Zusammenhang mit einer Revaskularisation von gro-

ßem Interesse. In der Sekundärprophylaxe wären noch zahlreiche Fragestellungen, insbesondere mit Nitraten und Kalziumantagonisten zu beantworten.

Fazit für die Praxis

In Hinblick auf eine Prognoseverbesserung sind folgende Therapieprinzipien für anti-anginöse Medikamente hinreichend gesichert:

– Bei *instabiler Angina pectoris* können Betablocker das Infarktrisiko vermindern.

– Bei *akutem Myokardinfarkt* senken Betablocker ohne ISA und wohl auch Nitroglycerin die Mortalität. Bei „nichttransmuralem“ Infarkt reduziert Diltiazem die Reinfarktrate, nicht aber die Mortalität.

– *Nach Myokardinfarkt* können Betablocker ohne ISA die Häufigkeit fataler und nichtfataler kardialer Ereignisse senken.

Literatur

1. Blaustein AS, Heller GV, Kolman BS (1983) Adjunctive nifedipine therapy in high-risk, medically refractory, unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 52:950–954
2. Branagan JP, Walsh K, Kelly P, Collins WC, McCafferty D, Walsh MJ (1986) Effect of early treatment with nifedipine in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 8:59–85
3. Bruschke AVG, Kramer JR, Bal ET, Haque IU, Detrano RC, Goormastic M (1989) The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J* 117:296–305
4. Bulpitt CJ (1988) Subgroup analysis. *Lancet* II:31–34
5. Bussmann WD, Gieberle B (1983) Beeinflusst eine Dauertherapie mit hochdosierten Nitraten die Prognose bei koronarer Herzkrankheit? *Klin Wochenschr* 61:428
6. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harson WE, Tristani FE, Dunkmann WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Flechter RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B (1986) Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med* 314:1547–1552
7. De Caterina R, Giannessi D, Mazzone A, Bernini W (1988) Mechanisms for the in vivo antiplatelet effects of isosorbide dinitrate. *Eur Heart J* 9 [Suppl A]:45–49
8. Fleckenstein A, Frey M, Fleckenstein-Grün G (1983) Protection by calcium antagonists against experimental arterial calcinosis. In: Pyörälä K et al. (eds) Secondary prevention of coronary heart disease. Thieme, Stuttgart, pp 109–122
9. Gerstenblith G, Ouyang P, Achuff SC et al. (1982) Nifedipine in unstable angina. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 306:885–889
10. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghiade M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE, Young PM, Schechtman K, Porryman MB, Roberts R and the Diltiazem Reinfarction Study Group (1986) Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 315:423–429
11. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R and the Diltiazem Reinfarction Study Group (1987) Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: Results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 60:203–209
12. Goldman L, Sia STB, Cook EF, Rutherford JD, Weinstein MC (1988) Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 319:152–157
13. Gottlieb SO, Becker LC, Weiss JL, Shapiro EP, Chandra NC, Flaherty JT, Gottlieb SH, Ouyang P, Mellits ED, Townsend SN, Weisfeldt ML, Healy B, Gerstenblith G (1988) Nifedipine in acute myocardial infarction: an assessment of left ventricular function, infarct size and infarct expansion. A double blind, randomised, placebo controlled trial. *Br Heart J* 59:411–418
14. Henry PD (1985) Atherosclerosis, calcium, and calcium antagonists. *Circulation* 72:456–459
15. Hugenholz PG, Lichtlein P, van der Giessen W, Becker AE, Nayler WG, Fleckenstein A, Hülsmann WC (1986) On a possible role for calcium antagonists in atherosclerosis. A personal view. *Eur Heart J* 7:546–559
16. Jugdutt BI, Warnica JW (1988) Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 78:906–919
17. Kannel WB, Thom TJ (1984) Declining cardiovascular mortality. *Circulation* 70:331–336
18. Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, Clarkson TB (1987) The effects of beta-adrenergic blocking agents on atherosclerosis and its complications. *Eur Heart J* 8:928–944

19. Klein HH, Schubotho M, Nebendahl K, Kreuzer H (1984) The effect of two different diltiazem treatments on infarct size in ischemic, reperfused porcine hearts. *Circulation* 69:1000-1005
20. Lichstein E (1985) Why do beta-receptor blockers decrease mortality after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 6:973-975
21. McDevitt DG (1987) Comparison of pharmacokinetic properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Eur Heart J* 8 [Suppl M]:9-14
22. Melin JA, Becker LC, Hutchins GM (1984) Protective effect of early and late treatment with nifedipine during myocardial infarction in the conscious dog. *Circulation* 69:131-141
23. Miller NE (1987) Effects of adrenoceptor-blocking drugs on plasma lipoprotein concentrations. *Am J Cardiol* 60:17E-23E
24. Moss AJ (1987) Secondary prevention with calcium channel-blocking drugs in patients after myocardial infarction: a critical review. *Circulation* 75 [Suppl V]:148-153
25. Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, Pearle DL, Turi ZG, Schneider JF, Serfas DH, Tate C, Scheiner E, Sobel BE, Hennekens CH, Braunwald E (1984) Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 69:740-747
26. Packer M, Kessler PD, Lee WH (1987) Calcium-channel blockade in the management of severe chronic congestive heart failure: a bridge too far. *Circulation* 75 [Suppl V]:56-64
27. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-526
28. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ (1987) Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med* 317:426-432
29. Rapaport E (1985) Influence of long-acting nitrate therapy on the risk of reinfarction, sudden death, and total mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 110:276-280
30. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC (1987) Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 316:450-455
31. Silber S, Krause KH, Garner C, Theisen K, Jahrmärker H (1983) Anti-ischemic effects of an 80-mg tablet of isosorbide dinitrate in sustained-release form before and after 2 weeks treatment with 80 mg once-daily or twice-daily. *Z Kardiologie* 72 [Suppl 3]:211-217
32. Silber S (1986) Wann ist ein Patient mit koronarer Herzerkrankung optimal behandelt? *Internist* 27:525-540
33. Silber S (1989) Kombination anti-anginöser Medikamente. *Z Kardiologie* (zur Publikation eingereicht)
34. Sirnes PA, Overskeid K, Pedersen TR, Bathen J, Drivenes A, Frøland GS, Kjekshus JK, Landmark K, Rokseth R, Sirnes KE, Sundø A, Torjussen BR, Westlund KM, Wik BA (1984) Evolution of infarct size during the early use of nifedipine in patients with acute myocardial infarction: The norwegian nifedipine multicenter trial. *Circulation* 70:638-644
35. The Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group (1982) A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, vol I: Mortality results. *JAMA* 247:1707-1714
36. The Beta-Blocker Pooling Project (1988) Subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 9:8-16
37. The CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 316:1429-1435
38. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction (1984) Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 5:516-528
39. The Göteborg Metoprolol Trial in Acute Myocardial Infarction (1984). *Am J Cardiol* 53:1-50
40. The HINT Research Group (1986) Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 56:400-413
41. The ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1986) Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 Cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* II:57-65
42. The ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988) Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* I:921-923
43. The Israeli SPRINT Study Group (1988) Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 9:354-364
44. The MIAMI Trial Research Group (1985) Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 6:199-226
45. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (MDPIT) (1988) The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 319:385-392
46. The Norwegian Multicenter Study Group (1981) Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *J Engl J Med* 304:801-807
47. Tymchak WJ, Michorowski BL, Burton JR, Judgutt BI (1988) Preservation of left ventricular function and topography with combined reperfusion and intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction (abstracts) *JACC* 11:90A
48. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, Birkhead JS, Brooksby IAB, Burns-Cox CJ, Hayes MJ, Joy MD, Malcolm AD, Mather HG, Rowley JM (1986) Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction (TRENT). *Br Med J* 293:1204-1208
49. Yellon DM, Hearse DJ, Maxwell MP, Chambers DE, Downey JM (1981) Sustained limitation of myocardial necrosis 24 hours after coronary artery occlusion: verapamil infusion in dogs with small myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 51:1409-1413
50. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985) Beta-blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27:335-371
51. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R (1988) Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1088-1092
52. Yusuf S, Wittes J, Friedman L (1988) Overview of results of randomized clinical trials in heart disease, vol 1. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 260:2088-2093
53. Yusuf S, Wittes J, Friedman L (1988) Overview of results of randomized clinical trials in heart disease, vol II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 260:2259-2263

S. Silber, M.D.
Associate Professor of Medicine
The University of Alabama at Birmingham
Division of Cardiovascular Disease
Tinsley Harrison Tower 328
Birmingham, Alabama, 35294, USA