

S. Silber zum Thema

## Kalziumantagonisten nach Herzinfarkt – Was ist gesichert?

**Streit um des Kaisers Bart?** Der in der MMW 14/1991 erschienene Beitrag „Neue Aspekte der Behandlung nach Myokardinfarkt“ [1] war Anlaß zu einer heftigen Kontroverse zwischen dem Autor (*W. E. Boden*) und dem Leiter beider DAVIT-Studien (*J. Fischer Hansen*). Wie aus dem in dieser Ausgabe gedruckten Schriftwechsel (s. S. 14 ff.) hervorgeht, bezieht sich der Streit auf Einschlusskriterien, statistische Auswertung und Interpretation der MDPIT- und DAVIT-Studien und auf den Stellenwert von Verapamil bzw. Diltiazem in der Behandlung nach Herzinfarkt [2, 3]. Die von *Fischer Hansen u. Mellemgaard* angeführten Argumente sind teils falsch (z. B. „Außerdem versäumt es Dr. Boden zu erwähnen“), teils nicht beweisbar (z. B. „... daß Verapamil beim Infarkt ohne Q-Zacke unwirksam ist“) und teils irrelevant (z. B. „... 9%, nicht 8%, wie behauptet“). Darüber hinaus kann der Anteil von Patienten mit Infarkt ohne Zacken nicht als Qualitätsmaßstab einer Studie herangezogen werden, da er von Gegebenheiten abhängt, die unabhängig vom Studiendesign sind, wie z. B. Entfernung zum nächsten Krankenhaus, Notarztsystem, Häufigkeit von Thrombolysen oder Katheterdilatation (PTCA) in der Akutphase des Myokardinfarktes.

Grundsätzlich ist festzustellen, daß keine auch noch so sorgfältig geplante und durchgeführte Studie alle Antworten auf eine Fragestellung liefern kann. Jede abgeschlossene Studie gibt zur Diskussion Anlaß und ist meist Ausgangspunkt für Folgestudien [4]. Streng genommen müßte zur exakten Klärung der gemachten Behauptungen in einer neuen Studie Verapamil gegen Diltiazem randomisiert verabreicht und verglichen werden.

Priv.-Doz. Dr. med. S. Silber, Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Tal 21, 8000 München 2.

Angesichts der Kontroverse der beiden Autoren(gruppen), wie eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wird, darf man nicht übersehen, daß beide Studien mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede aufweisen: beide Untersuchungen prüften an einem größeren, etwa gleich schwer kranken Patientenkollektiv randomisiert und plazebokontrolliert die Wirkung eines herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten nach Myokardinfarkt. Beide Studien zeigten, daß bei Patienten ohne Herzinsuffizienz die Prognose nach Herzinfarkt durch einen herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten gebessert werden kann.

**Viel wichtiger: herzfrequenzsteigernder oder herzfrequenzsenkender Kalziumantagonist?** Die Diskussion über die prognostische Bedeutung der Herzfrequenzsteigerung unter Nifedipin er-

hielt durch die INTACT-Studie neues Licht: Zwar haben unter Nifedipin weniger Patienten neue Koronarläsionen entwickelt, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Es starben aber 12 von 214 Patienten unter Nifedipin, dagegen nur 2 von 211 unter Plazebo (95%-Vertrauensbereich 1,5–12,6). Unter Berücksichtigung älterer Nifedipin-Daten und neuester Ergebnisse mit Nicardipin ist die Mortalität von Koronarpatienten unter Therapie mit einem herzfrequenzsteigernden Kalziumantagonisten mit 7,4% (379 von 5137 Patienten) höher als unter Plazebo (6,5%, 335 von 5135). Im Gegensatz hierzu läßt die Therapie mit den herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten Diltiazem und Verapamil keinen ähnlich ungünstigen Trend erkennen: die Mortalitätsrate lag unter Diltiazem und Verapamil bei 10,0% (424 von 4218 Patienten), unter Plazebo bei 10,6% (447 von 4226). Somit scheinen die herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten Diltiazem und Verapamil bei Koronarpatienten vorteilhafter zu sein als die herzfrequenzsteigernden Kalziumantagonisten Nifedipin und Nicardipin.

**Das echte Problem: Kalziumantagonisten bei Herzinsuffizienz.** Diltiazem war in der MDPIT-Studie einschließlich der Langzeitbeobachtung bei Patienten mit Lungenstauung und/oder einer linksventrikulären Auswurf-fraktion unter 40% bzw. mit einem Anterolateralinfarkt unbestritten deletär. Verapamil führte zwar in der DAVIT-II-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht zu einer weiteren Verschlechterung, ein prognostischer Gewinn war aber nicht zu erzielen. Die besonders in Nifedipin hochgesetzten Erwartungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben sich nicht erfüllt: In drei neueren Studien kam es unter Ni-

Erläuterungen der im Editorial genannten Studien-Abkürzungen:

DAVIT (I, II)	Danish Verapamil Infarction Trial
MDPIT	Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial
INTACT	International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
V-HeFT (I, II)	Veterans Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction

fedipin häufig zu einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Im Hinblick auf die Therapie der Herzinsuffizienz ist die Botschaft klar: Bei Herzinsuffizienz sind Nitrate und ACE-Hemmer (insbesondere Enalapril, siehe CONSENSUS-, V-HeFT-II- und SOLVD-Studie) vorzuziehen.

**Differentialtherapie mit Kalziumantagonisten bei Koronarpatienten.** Ausreichende Daten liegen hierzu nur für Nifedipin, Diltiazem und Verapamil vor. Die Übertragung auf anderen Kalziumantagonisten ist rein spekulativ.

Die Senkung der Reinfarkt-Rate nach sog. „nicht-transmuralem“ (Non-Q-wave-)Infarkt durch zweiwöchige Gabe von 3 x 120 mg/Tag Diltiazem ist zwar statistisch gesichert und von hohem wissenschaftlichen Interesse, sollte aber in der Praxis keine wesentliche Rolle spielen. Da diesen Patienten der große Infarkt oft noch bevorsteht, sollten sie so rasch wie möglich koronarangiographiert und nach Möglichkeit einer Katheterdilatation (PTCA) zugeführt oder bypass-operiert werden.

Nach einem „transmuralen“ (Q-wave-)Infarkt sollte rasch eine Risikostratifizierung im Hinblick auf den Nutzen einer Revaskularisation erfolgen. Der für Betablocker ohne intrinsische sympathikomimetische Aktivität (ISA) und für die Herzfrequenzsenken-

den Kalziumantagonisten gesicherte günstige Effekt in der Sekundärprophylaxe stammt aus Studien, in denen eine aortakoronare Bypass-Operation nicht durchgeführt wurde, bzw. aus Zeiten, in denen sich PTCA und Thrombolyse noch im Experimentierstadium befanden. Heute zählen diese Methoden der Revaskularisation zu den Maßnahmen der ersten Wahl bei Myokardinfarkt. Im Hinblick auf die langfristige Sekundärprophylaxe bieten unter dem wichtigen Gesichtspunkt der Herzfrequenzsenkung bei Koronarpatienten Diltiazem (120 bis 240 mg/Tag) und Verapamil (360 mg/Tag) eine echte Alternative zu den Betablockern, während das gut untersuchte Nifedipin die Prognose nicht verbessert. Bei bestehender Herzinsuffizienz gilt: Hände weg von Kalziumantagonisten!

Dokumentation: D18 - C14 Kalziumantagonisten - (nach) Herzinfarkt

Literatur

1. Boden, W. E.: Neue Aspekte der Behandlung nach Myokardinfarkt. Münch. med. Wschr. 14 (1991) 217-223.
2. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: Effect of Verapamil on Mortality and Major Events After Acute Myocardial Infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). Amer. J. Cardiol. 66 (1990) 779-785.
3. Moss, A. J. et al.: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction: results of the multicenter diltiazem postinfarction trial (MDPIT). New Engl. J. Med. 319 (1988) 385-392.
4. Silber, S.: Prävention des Myokardinfarktes mit Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten. Internist 30 (1980) 322-330.



Hinweise für die Autoren

Manuskripte nur an die Schriftleitung der Münchener Medizinischen Wochenschrift, Postfach 80 12 46, 8000 München 80, senden, Tel. (0 89) 4 31 89-0.

Grundsätzlich werden nur solche Arbeiten angenommen, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Die Manuskripte dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Blättern zum Abdruck angeboten werden.

Manuskripte von Autoren in nachgeordneter Stellung bedürfen - soweit erforderlich - der Zustimmung der zuständigen Leitung des Hauses.

**Umfang der Manuskripte:** Für den Originalteil nicht mehr als 12 Schreibmaschinen-seiten einschließlich Zusammenfassung, Abbildungen und Tabellen. Je Seite 30 Zeilen à 50 Anschläge mit 1 1/2 Zeilen Abstand. Für die Rubriken „Therapeutische Mitteilung“ und „Diagnostische Mitteilung“ 6 Seiten, „Leserforum“ (mit dem Vermerk „Zur Veröffentlichung“) 1 bis 3 Seiten. - Eine exakte Gliederung mit kurzen Zwischenüberschriften ist unerlässlich. Eine Kürzung durch die Schriftleitung kann notwendig werden.

**Zusammenfassungen:** Je 12 Schreibmaschinenzeilen (nur Fakten enthaltend) in deutsch und englisch (einschließlich Titel).

**Literatur:** Im laufenden Text sind Name des Autors und Publikationsjahr oder Nr. des Lit-Verz. zu zitieren. Ein alphabetisch geordnetes und fortlaufend nummeriertes Verzeichnis soll beigefügt werden (möglichst nicht mehr als 20 Zitate). Abkürzungen der Zeitschriften nach „World Medical Periodicals“.

Bei allen Zitaten soll jeweils die erste und letzte Seitenzahl angegeben werden.

Beispiel für Zitierung:

a) Zeitschriften:

Kuntz, H. D., Rausch, V.: Bullöses Lungenemphysem, Münch. med. Wschr. 120 (1978) 1259-1263.

b) Bücher:

Marx, P.: Die Gefäßerkrankungen. Fischer, Stuttgart 1977.

Schilling, A.: Sprech- und Sprachstörungen. In: Handbuch der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, hrsg. von Berendes, J., Link, R., Zöllner, F., 2. Aufl. Bd. II, S. 437-496. Thieme, Stuttgart 1973.

**Abbildungen und Tabellen:** Photographien reproduktionsfähig auf Hochglanzpapier. Größere Tabellen sollen möglichst vermieden werden. Jede Abbildung oder Tabelle soll nummeriert und mit dem Namen des Autors versehen sein. Die Legenden sollen nummeriert auf einem gesonderten Blatt beigefügt werden.

**Rechtschreibung:** Für den Satz sind die Richtlinien des „Medizin-Duden“ maßgebend, d. h. unveränderte lateinische Termini mit „c“ (z. B. Ulcus ventriculi, Angina agranulocytotica), eingedeutschte Termini mit „k“ und „z“ (z. B. Magenukulus, Karzinom, Agranulozytose).

**Sonderdrucke:** Die Autoren erhalten 50 Sonderdrucke im Format des Heftes unentgeltlich. Zusätzliche Sonderdrucke werden zum Selbstkostenpreis berechnet.

M  
N  
K.  
C  
d  
d  
z  
z  
t  
h  
w  
a  
a  
H  
d  
r  
e  
M  
g  
n  
B  
e  
s  
k  
t  
-  
N  
e  
l  
c  
d  
h  
c  
r  
r  
n  
e  
c  
w  
l  
r  
s  
p  
a  
  
w  
l  
a  
r  
n  
i  
s  
d  
i  
e  
n  
i  
s  
s  
i  
k  
e  
i  
r  
t  
o  
r  
i  
s  
t  
a  
c  
t  
r  
e  
i