

PETN: das toleranzfreie Langzeitnitrat mit Innovationspotenzial

Eine Übersicht

Von B. M. Richartz, H. T. Schneider, S. Silber

Pentaerithryltetranitrat (PETN) gehört wie Glyceroltrinitrat (GTN, „Nitroglycerin“), Isosorbiddinitrat (ISDN) und Isosorbid-5-nitrat (Isosorbidmononitrat, ISMN) zur Substanzklasse der organischen Nitrate. Seine Strukturformel ist in Abbildung 1 dargestellt.

Wirkmechanismus

Die Relaxation epikardialer Koronararterien wird durch das Zusammenwirken endothelialer und neurohumoraler Faktoren bestimmt. Unter den endothelialen Faktoren nimmt der Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) eine besondere Stellung ein. Er ist chemisch identisch mit dem Radikal Stickstoffmonoxid (NO) und wird deswegen auch als Endothelium Derived Nitric Oxid (EDNO) bezeichnet. NO wird in vivo durch Oxidation der Aminosäure L-Arginin gebildet, eine Reaktion, die durch eine Familie kalziumabhängiger Enzyme, die endothelialen NO-Synthasen (E-NOS), katalysiert wird. Die Bioaktivierung der Nitrate erfolgt innerhalb der Klasse der Nitrovasodilatoren durch verschiedene für die Therapie bedeutsame Mechanismen. NO diffundiert an die glatte Muskelzelle und setzt eine Folge von bio-

chemischen Reaktionen in Gang, die nach der gängigen Modellvorstellung über die Bildung von Nitrosothiolen, die Aktivierung der Guanylatzyklase,

die Bildung von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP), die Stimulation des Kalziumausstroms aus der Zelle und die Reduktion der Actin-

ZUSAMMENFASSUNG

Die organischen Nitrate führen nach der „Nationalen Versorgungsleitlinie der KHK“ einerseits zu einer Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität durch eine Verringerung der Angina pectoris und andererseits zu einer Verbesserung der Belastungsfähigkeit. Daher dienen sie primär der Behandlung und/oder der Prophylaxe der Angina pectoris. Für dieses Therapieziel werden Nitrate mit dem höchsten Empfehlungsgrad bewertet. Weitere Anwendungsgebiete sind die Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz sowie der pulmonalen Hypertonie.

Die gut dokumentierte Wirkung ist in der Langzeittherapie durch Toleranzentwicklung und den „Nitratkopfschmerz“ limitiert. Experimentelle Befunde und klinische Daten beweisen, dass die Akut- und insbesondere die Langzeittherapie eine vaskuläre Dysfunktion auslöst. Die auch für die Prognose und den Verlauf der koronaren Herzkrankheit bedenkliche Entwicklung einer vaskulären Dysfunktion wird nach den derzeitigen Vorstellungen auch nicht durch eine Nitratpause vermieden. Für eine Kombinations-

therapie mit Molsidomin (Schaukeltherapie) liegen klinische Daten nicht vor. Sie führt auf der Basis experimenteller Überlegungen zu einer Verstärkung des oxidativen Stresses. Sie ist also klinisch nicht begründbar und obsolet.

Experimentelle und klinische Daten weisen darauf hin, dass das Phänomen der Toleranzentwicklung und des „Nitratkopfschmerzes“ innerhalb der Substanzklasse quantitativ und qualitativ unterschiedlich ausgeprägt ist. Humanpharmakologische, klinische und tierexperimentelle Befunde beweisen, dass Pentaerithryltetranitrat (PETN) sich von anderen Substanzen der Nitratgruppe grundsätzlich unterscheidet und eine Therapie ohne Toleranzentwicklung und geringerer Inzidenz von „Nitratkopfschmerz“ ermöglicht. Die derzeit laufende PENTA-Studie wird die Frage nach den Besonderheiten von PETN bei der Entwicklung der hämodynamischen und biochemischen Toleranz erneut beantworten.

Schlüsselwörter: Angina pectoris – Langzeitnitrate – Pentaerithryltetranitrat (PETN)

Pentalong®; Hersteller: Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Langenfeld

Priv.-Doz. Dr. med. Barbara M. Richartz, Kardiologische Praxis und Herzdagnostikzentrum, München; Prof. Dr. med. H. T. Schneider, Med. Fakultät Universität Bonn; Prof. Dr. med. Sigmund Silber, Kardiologische Praxis und Herzdagnostikzentrum, München

Eingereicht 14.7.2007 – Revision akzeptiert 15.11.2007

Myosin-Wechselwirkung verläuft und schließlich – kalziumabhängig – in die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur einmündet (Abb. 2).

Endotheliale/muskuläre Gefäßdysfunktion

Über das Endothel steuert NO nicht nur den Gefäßtonus, sondern reguliert auch die lokale Hämostase und Prozesse der Gefäßproliferation. Die NO-Bioverfügbarkeit ist vom Gleichgewicht zwischen NO-Synthese, -Freisetzung und -Abbau einerseits sowie Bildung und Abbau von Sauerstoffradikalen andererseits abhängig (Abb. 3).

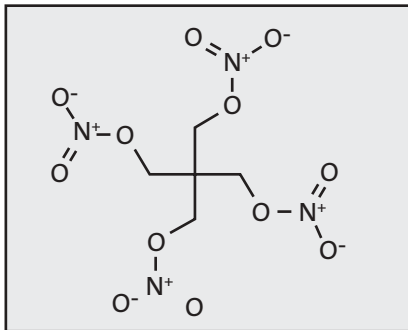


Abb. 1: Strukturformel von Pentaerithryl-tetranitrat (PETN).

Kardiale Risikofaktoren wie Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Rauchen und Bewegungsarmut führen zu einer Erhöhung von zytotoxischen Sauerstoffradikalen, die mit NO zu Peroxynitrit reagieren und hierdurch die NO-Bioverfügbarkeit reduzieren. Es resultiert eine endotheliale/vaskuläre Dysfunktion mit der Folge der Störung der Relaxation von glatten Gefäßmuskelzellen, der lokalen Hämostase und von Prozessen der Gefäßreparatur. Signifikante vaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall können die Folge sein (Abb. 4). In dieser Situation kann NO auch aus exogen zugeführten Molekülen substituiert werden, die – wie u. a. die organischen Nitrate – den NO-Baustein in ihrer Struktur enthalten.

Das für die NO-Freisetzung aus hochpotenten Nitraten verantwortliche Enzymsystem ist erst vor drei Jahren als mitochondriale Aldehyddehydrogenase (mtALDH-2) eindeutig identifiziert worden. Ursprünglich wurde sie an der reduktiven Nitratesterspaltung des GTN entdeckt; kürzlich konnte

jedoch gezeigt werden, dass dieses Enzymsystem auch die NO-Freisetzung aus PETN bewirkt [3]. Im Gegensatz zu GTN wird im Rahmen der Bioaktivierung von PETN die mtALDH-2 jedoch nicht inhibiert. Daher bleibt die Entwicklung einer Toleranz als Folge der inhibierten Bioaktivierung aus.

Im Rahmen der Gefäßregeneration in ischämischen Arealen spielen endotheliale Progenitorzellen (EPCs) eine wichtige Rolle. EPCs werden im Knochenmark gebildet und differenzieren nach Mobilisation in das periphere Gefäßsystem zu reifen Endothelzellen. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, z. B. mit koronarer Herzkrankheit, sind EPCs quantitativ und qualitativ verändert. Nach intravenöser Verabreichung sowohl von ISDN und PETN im Mausmodell (Abb. 5, links oben) steigt der prozentuale Anteil von EPC im peripheren Blut an (Abb. 5, rechts oben). Unter ISDN-Exposition haben die EPC einen höheren Anteil an Sauerstoffradikalen (Abb. 5, links unten) und daher einen eingeschränkten Migrationsindex (Abb. 5, rechts unten), d. h., sie haben ein signifikant geringeres Regenerationspotenzial im Vergleich zur PETN-Exposition. PETN führt also im Gegensatz zu ISDN zu einer quantitativen und qualitativen Verbesserung der EPCs [16]. Dies könnte von klinischer Relevanz für die Verbesserung des Regenerationspotenzials des Herzens nach Myokardinfarkt sein [15].

Pharmakokinetik/Metabolismus

Die Nitratestergruppen des PETN werden im Rahmen der Bioaktivierung schrittweise abgespalten, sodass nacheinander das Trinitrat, das Dinitrat und das Mononitrat des Pentaerithritols als Metabolite entstehen. Nach oraler Gabe sind im systemischen Kreislauf nur das Dinitrat und das Mononitrat nachweisbar, die ihre Maximalspiegel nach drei bzw. sieben Stunden erreichen und mit Halbwertszeiten von fünf bzw. zehn Stunden eliminiert werden. Die

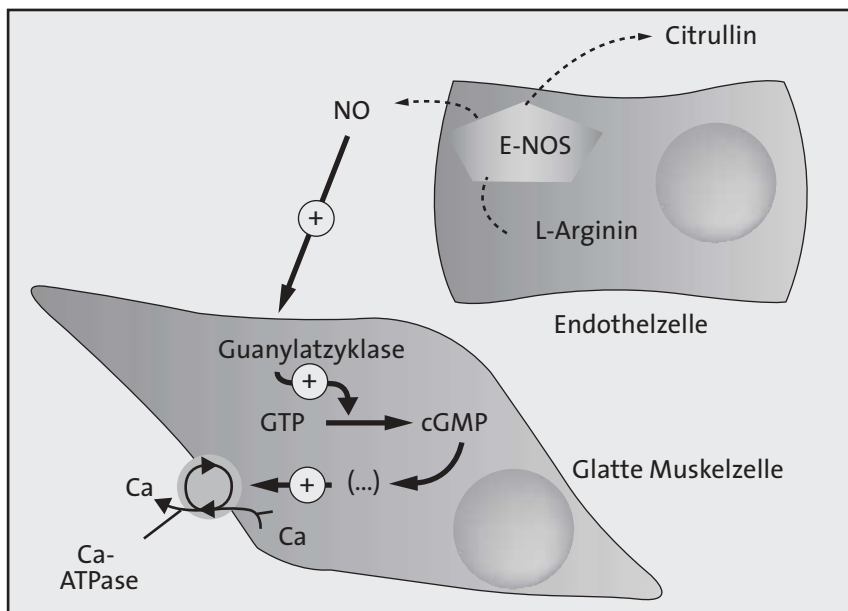


Abb. 2: Schematische Darstellung der L-Arginin-NO-Synthese und des molekularen Wirkmechanismus (NO: Stickstoffmonoxid; E-NOS: endotheliale NO-Synthasen; GTP: Guanosintriphosphat; cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat; Ca: Kalzium).

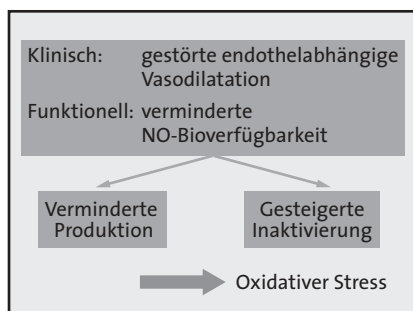


Abb. 3: Definition der Endotheldysfunktion.

Metabolite unterliegen zu 60% einem enterohepatischen Kreislauf, was zu plateauartigen Verläufen der Plasmaspiegelkurven führt.

Klinisches Profil

Die Anfänge der klinischen Entwicklung des Wirkstoffs PETN reichen bis in die 1940er-Jahre zurück. Im Indikationsgebiet „koronare Herzerkrankung“ sind zwischen 1952 und 2004 30 klinische Studien veröffentlicht worden. Einige erfüllen in ihrem Design auch die heutigen qualitativen Kriterien zum Nachweis der Wirksamkeit. In neuester Zeit wurde die Wirksamkeit von PETN als „Add-on“-Therapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris in einer kontrollierten randomisierten multizentrischen Studie an 324 Patienten mit diagnostisch gesicherter stabiler Angina pectoris nachgewiesen [17]. Eine Dosierung von zweimal täglich 80 mg PETN wurde gegen ISDN retard zweimal täglich 20 mg als Referenztherapie bzw. gegen Placebo (run-in) geprüft. Die Studie wurde im Parallelgruppendesign mit 162 Patienten pro Gruppe über einen Behandlungszeitraum von zwölf Wochen durchgeführt. Während dieser Zeit wurde die kardiovaskuläre Basistherapie mit Ausnahme von Langzeitnitraten unverändert fortgeführt. Hauptzielkriterium war die Erhöhung der ergometrisch bestimmten Belastungskapazität (Δ TEC) nach zwölf Wochen. Nebenzielparame- ter war die Verbesserung der TEC nach sechs Wochen, der Akutnitratverbrauch und die

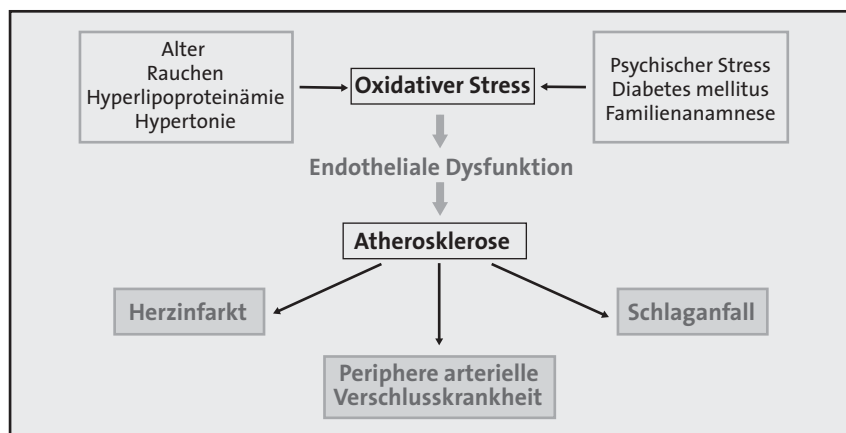


Abb. 4: Entstehungsmechanismen der Endotheldysfunktion.

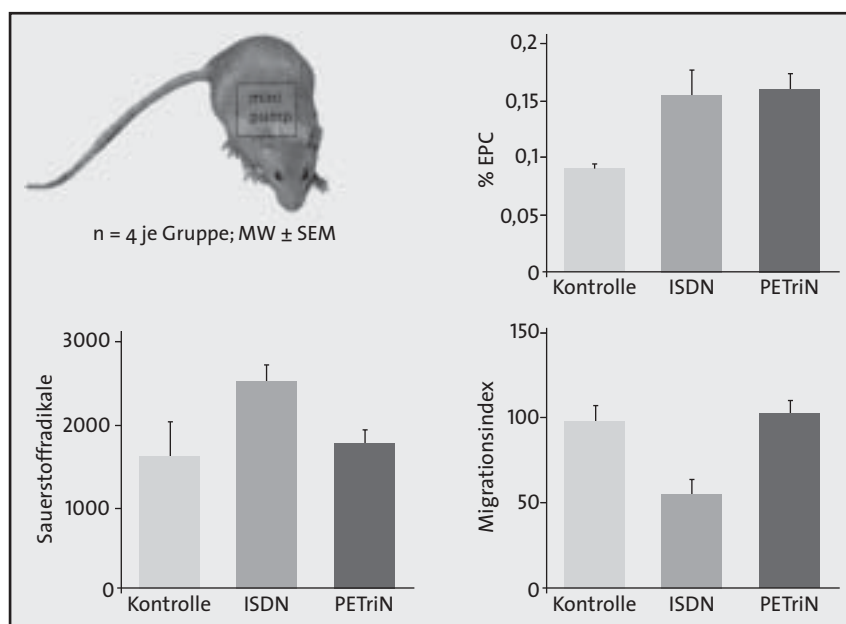


Abb. 5: Vergleich der Effekte von Isosorbiddinitrat (ISDN) und Pentaerithritylnitrat (PETriN) auf endotheliale Progenitorzellen (EPC)(nach [16]).

Zeit bis zum Auftreten von ST-Streckensenkungen $> 0,1$ mV unter Ergometerbelastung nach sechs und zwölf Wochen. Patienten mit diagnostisch gesicherter stabiler KHK erhielten doppelblind randomisiert PETN bzw. ISDN.

Nach sechs Wochen hatte sich die Belastungskapazität unter PETN um $23 \text{ W} \cdot \text{min}$, unter ISDN um $9 \text{ W} \cdot \text{min}$ verbessert. Der Unterschied zwischen den Behandlungen war zu diesem Zeitpunkt noch nicht signifikant. Nach

zwölf Wochen war die TEC in der ISDN-Gruppe im Mittel wieder auf den Ausgangswert abgesunken, was als Folge einer Toleranzentwicklung interpretiert wird.

Dass im Übrigen auch ISDMN Nitrat-toleranz induziert, wurde von der Arbeitsgruppe Parker [14] kürzlich gezeigt. Unter PETN verbesserte sich die TEC weiter um jetzt $26 \text{ W} \cdot \text{min}$. Der Behandlungsunterschied war signifikant. Die Ergebnisse der TEC sind in Abbildung 6 dargestellt. Ziel der bio-

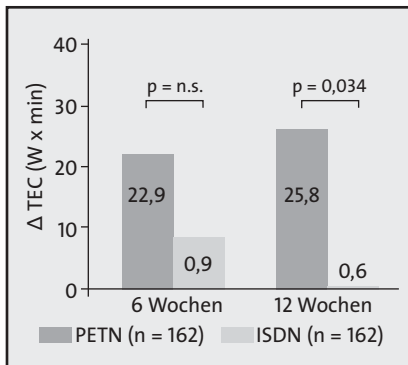


Abb. 6: Veränderung der Belastungskapazität (Δ TEC) nach Pentaerithryltetranitrat (PETN) und Isosorbiddinitrat (ISDN) (nach [17]).

metrischen Analyse war der Nachweis der Nichtunterlegenheit der PETN-Therapie im Vergleich zur ISDN-Behandlung. Nichtunterlegenheit wurde dann angenommen, wenn die Untergrenze des Konfidenzintervalls von Δ TEC einen Wert von $-25 \text{ W}^* \text{ min}$ nicht unterschreitet. Dieses Kriterium war nach sechs und zwölf Wochen erfüllt, nach zwölf Wochen war PETN dem ISDN sogar überlegen. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten, die zusätzlich mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, besonders von der PETN-Therapie profitierten. Nitratkopfschmerz, die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung in der Nitrattherapie, trat in 1,7% der PETN-Patienten und in 3,9% der Fälle in der ISDN-Gruppe auf. Die Number-Needed-to-Treat-(NNT)-Analyse (Abb. 7) ergab für PETN einen sehr günstigen Wert von 9,5.

Dosierung, Verträglichkeit

In einer Anwendungsbeobachtung, die die Daten von 1443 behandelten Patienten erfasste [1], wurden Dosierungen zwischen 40 mg und 240 mg pro Tag dokumentiert. In der Praxis übliche Tagesdosen sind dreimal 50 mg bzw. zweimal 80 mg. Insbesondere bei Behandlungsbeginn können Schläfendruck und Kopfschmerzen auftreten, die erfahrungsgemäß meistens bei weiterer Einnahme nach einigen Tagen abklingen. Flush, orthostatische Hypotension mit Benommenheit, Schwindel- und Schwächegefühl sowie Reflextachykardie werden gelegentlich dokumentiert. In seltenen Fällen können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie allergische Hautreaktionen unter PETN-Therapie auftreten.

Toleranzphänomene

Erfahrungsgemäß verringert sich der vasodilatatorische Effekt von organischen Nitraten als Funktion der Zeit, wenn sie so dosiert werden, dass hinlänglich hohe Wirkstoffspiegel für längere Zeit aufrechterhalten werden. Dafür wurden in der Vergangenheit mehrere Erklärungsmodelle entwickelt. Das gegenwärtig am meisten akzeptierte Toleranzmodell beschreibt die Wirkungsabschwächung als Folge des oxidativen Stresses. Bei der Biotransformation der organischen Nitrate entsteht eine Reihe von sehr reaktionsfähigen Radikalen, die unter dem

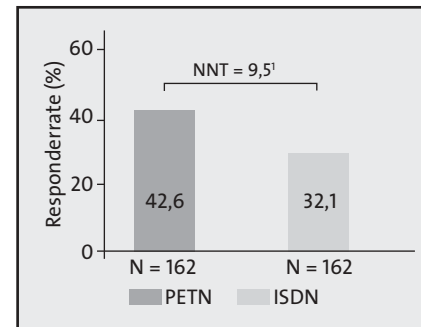


Abb. 7: Ergebnisse der Number-Needed-to-Treat-(NNT)-Analyse.

Begriff „reaktive Sauerstoff-Spezies“ (ROS) zusammengefasst werden. Diese reagieren mit NO unter Bildung des zytotoxischen Peroxynitrits, wodurch die Bioverfügbarkeit von NO verringert wird. Für den Wirkstoff PETN ist eine im Vergleich zur Modells substanz GTN erheblich verringerte ROS-Bildung nachgewiesen worden. Es konnte im Tierversuch und in den letzten Jahren auch in klinischen Studien verifiziert werden, dass unter PETN-Behandlung Toleranzphänomene ausbleiben [4, 13].

In einer randomisierten Einfachblindstudie mit 28 Versuchspersonen wurde transdermal appliziertes GTN (0,6 mg/h, sid) mit oral verabreichtem PETN (80 mg tid) verglichen. Acetylcholin kann beim intakten Endothel NO freisetzen. Zielparameter zur Quantifizierung der Vasodilatation war die Zunahme des acetylcholininduzierten Unterarmblutstromes, der am ersten und am sechsten Versuchstag bestimmt wurde. In der GTN-Gruppe war bei Behandlungsende die Relaxationsantwort gegenüber der Eingangsuntersuchung erheblich reduziert. Im

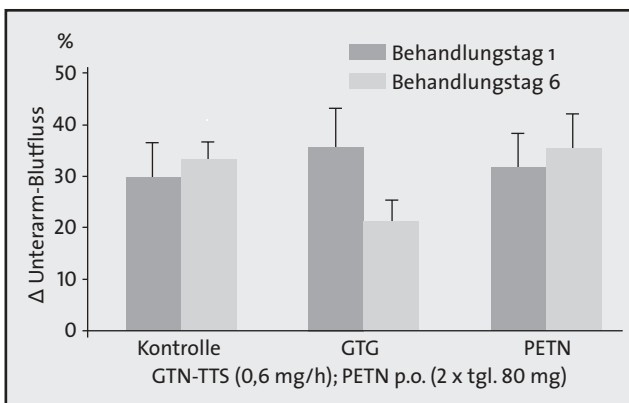


Abb. 8: Unterarmblutfluss nach Glyceroltrinitrat (GTN) und Pentaerithryltetranitrat (PETN). Nach transdermal appliziertem GTN und oral verabreichtem PETN wurde die Veränderung des Unterarm-Blutflusses gemessen. In der GTN-Gruppe war die Relaxationsantwort am Tag 6 der Behandlung ($0,43 \pm 0,06$) im Vergleich zum Ausgangswert ($0,79 \pm 0,17$) signifikant ($p < 0,05$) reduziert. Ursächlich ist die Bildung freier Sauerstoffradikaler (ROS) durch GTN und die dadurch bedingte Degradation von NO zu NOO^- (Peroxynitrit), das klinisch nicht wirksam ist. Unter PETN kam es nicht zum Wirkungsverlust ($0,71 \pm 0,13$ vs. $0,68 \pm 0,10$; $tp < 0,05$, Paarvergleichstest), da die Bildung von ROS nicht gesteigert wird.

Vergleich mit der PETN-Gruppe fiel sie signifikant geringer aus (Abb. 8). Als Marker zur Quantifizierung des oxidativen Stresses dienten Isoprostane und zytotoxische Aldehyde, die durch Lipidperoxidation entstehen. Deren Plasmakonzentrationen waren nach Behandlung mit GTN signifikant höher als unter PETN und in einer unbehandelten Kontrollgruppe. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Cross-over-Studie, in der 18 gesunde Probanden über fünf Tage dreimal täglich 30 mg ISDN bzw. 80 mg PETN p.o. erhalten hatten, ergaben die Messungen der Stressmarker in beiden Gruppen keinen Hinweis auf vermehrten systemischen oxidativen Stress [7].

Eine Erklärung dafür liefern die neuesten Ergebnisse zur mtALDH-2, dem Schlüsselenzym der NO-Freisetzung aus Nitraten [3, 8–10, 12]. Dieses Enzym ist selektiv für höher nitrierte Ester wie GTN und PETN, während ISDN und die niedriger nitrierten Metabolite nicht durch dieses Enzym metabolisiert werden. Das Fehlen einer Toleranzentwicklung kann außerdem auf den antioxidativen Effekten von PETN beruhen, die auf der Basis von In-vitro- und In-vivo-Befunden auf einer erhöhten Expression der Hämoxygenase-1 und des Ferritins basieren [5].

Fazit

Hämodynamisch haben die organischen Nitrate viele Gemeinsamkeiten. Unterschiede bestehen in für die Therapie wichtigen Mechanismen der Bioaktivierung. Das für die Bioaktivierung von GTN und PETN verantwortliche Enzymsystem (mtALDH-2) wird im Gegensatz zu GTN durch PETN nicht inaktiviert. Im Gegensatz zu GTN wird im Rahmen der Bioaktivierung von PETN die ROS-Bildung nicht gesteigert. Eine Therapie mit PETN führt also nicht zu Toleranzphänomenen und vaskulärer Dysfunktion.

Wie für Kalziumantagonisten und Betarezeptorenblocker liegen auch für Nitrate keine gesicherten Daten zur Mortalität vor. Die für Betarezeptorenblocker vorliegenden Daten stammen aus Infarktstudien der „Vor Thrombolyse-/Vor-PCI-Ära“ ohne ACE-Hemmer-, AT₁-Blocker- und Statintherapie. Bei Patienten mit Hypertonie reduzieren Betablocker Letalität und Mortalität. Diese Daten können eine Beeinflussung der Prognose für Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne Herzinsuffizienz nicht unmittelbar belegen.

Die von ISDN unterschiedliche qualitative Wirkung von PETN auf die EPCs könnte von klinischer Relevanz für die Verbesserung des Regenerationspotenziales des Herzens nach Myokardinfarkt sein.

Gerade im Hinblick auf die aktuellen Studien MASS II [6] und COURAGE [2] erfährt die medikamentöse antianginöse Nitrattherapie eine Renaissance. Die interventionelle und die medikamentöse Gruppe hatten bezüglich der Mortalität und Morbidität gleich abgeschnitten.

Daher ist der Einsatz eines Langzeitnitrats ohne Toleranzentwicklung in der Behandlung der stabilen KHK sinnvoll und gerechtfertigt.

Die Besonderheiten von PETN in der therapeutisch zentralen Frage nach Entwicklung einer hämodynamischen und biochemischen Toleranz sowie die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die prognostisch relevante Entwicklung einer vaskulären Dysfunktion wird derzeit in der PENTA-Studie untersucht [11].

PETN: long acting nitrate with tolerance devoiding properties and innovative potential

Keywords: Angina pectoris – Long-acting nitrates – Pentaerythrityl tetranitrate (PETN)

LITERATUR

1. Bernasowski, A., Kuntze, U.: Besserung der klinischen Symptomatik unter Pentaerythrityltetranitrat (PETN) bei Patienten mit KHK. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 1443 Patienten. In: Schneider, H. T., Stalleicken, D. (Hrsg.): Penta-

erithrityltetranitrat. Beiträge zum klinischen und pharmakologischen Status. Steinkopff, Darmstadt 1995.

2. Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Teo, K. K., et al.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 356 (2007), 1503–1516.

3. Daiber, A., Oelze, M., Coldewey, M., et al.: Oxidative stress and mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: a comparison of pentaerythrityl tetranitrate with other organic nitrates. *Mol. Pharmacol.* 66 (2004), 1–11.

4. Gori, T., Al-Hesayan, A., Jolliffe, C., Parker, J. D.: Comparison of the effects of pentaerythrityl tetranitrate and nitroglycerin on endothelium-dependent vasorelaxation in male volunteers. *Am. J. Cardiol.* 91 (2003), 1392–1394.

5. Grosser, N., Schröder, H.: Therapie mit NO-Donatoren. Desiderat einer antiarteriosklerotischen und antioxidativen Therapie. *Herz* 29 (2004), 116–122.

6. Hueb, W., Lopez, N. H., Gersh, B. J., et al.: Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 115 (2007), 1082–1089.

7. Keimer, R., Stutzer, F. K., Tsikas, D., Troost, R., Gutzki, F. M., Frölich, J. C.: Lack of oxidative stress during sustained therapy with isosorbide dinitrate and pentaerythrityl tetranitrate in healthy humans: A randomized, double-blind crossover study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41 (2003), 284–292.

8. Münzel, T., Daiber, A., Mülsch, A.: Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ. Res.* 97 (2005), 618–628.

9. Wenzel, P., Hink, U., Oelze, M., et al.: Number of nitrate groups determines reactivity and potency of organic nitrates: a proof of concept study in ALDH-2/-mice. *B. J. Pharmacol.* 150 (2007), 526–533.

10. Münzel, T., Post, F.: Nitratbehandlung. *Clin. Res. Cardiol. (Suppl. 2)* (2007), 31–42.

11. Warnholtz, A.: Die PENTA Studie: Wissenschaftlicher Hintergrund und klinische Relevanz. *Herz* 33 (Suppl. II) (2008), 31–39.

12. Münzel, T., Wenzel, P., Daiber, A.: Do we still need organic nitrates? *J. Am. Coll. Cardiol.* 49 (2007), 1296–1298.

13. Schwemmer, M., Bassenge, E.: New approaches to overcome tolerance to nitrates. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 17 (2003), 159–173.

14. Thomas, G. R., DiFabio, J. M., Gori, T., Parker, J. D.: Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49 (2007), 1289–1295.

15. Thum, T., Bauersachs, J.: Endothelial progenitor cells as potential drug targets. *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* 5 (2005), 277–286.

16. Thum, T., Fraccarollo, D., Thum, S., et al.: Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27 (2007), 748–754.

17. Zeiher, A. M., Dabrowski, M., Lehmann, W.: Das Langzeitnitrat PETN (Pentalong® 80) ist ISDN-SR nicht unterlegen und zeigt therapeutische Vorteile in der Langzeitbehandlung der stabilen Angina pectoris. *Z. Kardiol.* 93 (Suppl. 5) (2004), 112.

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. H. T. Schneider
Med. Fakultät Universität Bonn
Anton-Günther-Straße 51
D-72488 Sigmaringen
E-Mail: Prof.Dr.H.T.Schneider@gmx.de