

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Die Wirkung von Nicorandil auf koronare Ereignisse bei Patienten mit stabiler Angina pectoris: Die randomisierte Impact Of Nicorandil in Angina (IONA)-Studie

IONA Studiengruppe

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9

(7-8), 335-342

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Die Wirkung von Nicorandil auf koronare Ereignisse bei Patienten mit stabiler Angina pectoris: Die randomisierte Impact Of Nicorandil in Angina (IONA)-Studie

Die IONA Studiengruppe*

■ Zusammenfassung

Hintergrund: Zusätzlich zu seinen antiischämischen Wirkungen schreibt man der antianginösen Substanz Nicorandil auch kardioprotektive Eigenschaften zu. Wir führten eine randomisierte Studie durch, um zu untersuchen, ob Nicorandil imstande ist, die Frequenz koronarer Ereignisse bei Männern und Frauen mit stabiler Angina pectoris und zusätzlichen Risikofaktoren zu reduzieren.

Methoden: 5126 Patienten wurden randomisiert einer Therapie mit entweder 20 mg zweimal täglich Nicorandil (n = 2565) oder einem identischen Placebo (n = 2561) zusätzlich zur antianginösen Standardtherapie zugeordnet. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt war Tod durch koronare Herzkrankheit, nichttödlicher Herzinfarkt oder ungeplante stationäre Spitalsaufnahme aufgrund von kardiogenem Thoraxschmerz. Der sekundäre kombinierte Endpunkt war Tod durch koronare Herzkrankheit oder nichttödlicher Herzinfarkt. Andere berichtete Parameter umfaßten Gesamtmortalität, alle kardiovaskulären Ereignisse und akute Koronarsyndrome. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum umfaßte 1,6 Jahre (Standardabweichung 0,5). Es handelte sich um eine Intention-to-treat-Analyse.

Resultate: 398 (15,5 %) primäre Endpunktereignisse waren in der Placebogruppe zu verzeichnen, 337 (13,1 %) in der Nicorandil-Gruppe (Hazard Ratio 0,83, 95 %-Konfidenzintervall 0,72 bis 0,97; p = 0,014). Die Anzahl der sekundären Endpunkte unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (134 Ereignisse [5,2 %] gegenüber 107 Ereignissen [4,2 %]; 0,79; 0,61 bis 1,02; p = 0,068). Die Rate an akuten koronaren Syndromen war 195 (7,6 %) in der Placebogruppe und 156 (6,1 %) in der Nicorandil-Gruppe (0,79; 0,64–0,98; p = 0,028), die korrespondierenden Raten für alle kardiovaskulären Ereignisse betragen 436 (17,0 %) und 378 (14,7 %; 0,86; 0,75–0,98; p = 0,027).

Interpretation: Wir konnten eine signifikante Besserung des Krankheitsverlaufes aufgrund einer Reduktion größerer koronarer Ereignisse durch antianginöse Therapie mit Nicorandil bei Patienten mit stabiler Angina pectoris erzielen.

■ Einleitung

Stabile Angina pectoris betrifft 2,3–5,1 % aller Menschen zwischen 40 und 59 Jahren und mehr als 10 % aller über 60jährigen [1]. In Großbritannien werden 25 % aller Todes-

fälle durch koronare Herzkrankheit verursacht. 25 % aller Patienten mit einem ersten Herzinfarkt weisen eine stabile Angina pectoris in ihrer Vorgeschichte auf [2]. Stabile Angina pectoris ist daher nicht nur als Ursache für eine Beeinträchtigung, sondern auch als häufig beobachtetes Anzeichen einer zugrundeliegenden koronaren Herzkrankheit von Bedeutung. Aspirin, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer und Statine reduzieren das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in Subgruppen von Patienten mit stabiler Angina pectoris [3–7].

Die Auswirkungen einer spezifischen antianginösen Therapie auf Morbidität und Mortalität von Patienten mit stabiler Angina pectoris sind jedoch nach wie vor unbekannt.

Nicorandil ist ein Nikotinamidester mit dualtem Wirkmechanismus. Sein spezifischer pharmakologischer Effekt besteht in der Öffnung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen (K_{ATP}), wodurch periphere und koronare Widerstandsgefäße dilatiert werden. Es verfügt jedoch auch über eine Nitrat-hälfte, welche die systemischen Venen und die epikardialen Koronararterien dilatiert. Dadurch erhöht Nicorandil den koronaren Blutfluß und reduziert Vorlast sowie Nachlast [8–11]. Nicorandil verfügt dadurch über eine antianginöse Wirkung und ein Sicherheitsprofil, welches dem von oralen Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten vergleichbar ist [12–14]. Zusätzlich zur Besserung ischämischer Symptome hat Nicorandil potentiell kardioprotektive Wirkungen. Diese Wirkungen kommen möglicherweise durch seine Fähigkeit zustande, die starken ischämischen Präkonditionierungsphänomene durch die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle nachzuahmen, wie in klinischen und präklinischen Studien gezeigt werden konnte [15–19].

Das Studienziel der Impact Of Nicorandil in Angina (IONA)-Studie war die Untersuchung, ob kardioprotektive Wirkungen von Nicorandil in einer großen Verlaufsstudie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris erwiesen werden können.

■ Patienten und Methoden

Patienten

Das Design und die Durchführung der IONA-Studie wurden in einer vorangegangenen Publikation bereits detailliert berichtet [20]. Kurz zusammengefaßt, wurden Patienten mit bekannter Angina pectoris aus Zentren in Großbritannien rekrutiert. Die Angina pectoris konnte auch erst rezent diagnostiziert worden sein, jedoch wurden keine Patienten mit instabiler oder chronischer Angina eingeschlossen. Der Standard der antianginösen Basistherapie wurde nicht spezifiziert, sondern als die vom Untersucher für den jeweiligen Patienten als optimal erachtete Therapie klassifiziert. Diese Behandlung konnte

* Siehe Anhang

ein oder mehrere orale antianginöse Medikamente umfassen, inklusive Betablocker, Kalziumkanalblocker bzw. langwirksame Nitate.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden ebenfalls bereits in [20] berichtet. Wir rekrutierten Patienten mit eindeutig festgestellter koronarer Herzkrankheit oder einem positiven Belastungstest mit zusätzlichen Risikofaktoren, um den Ein- und Ausschluss von Patienten mit hohem Risiko für einen primären Endpunkt während des randomisierten Beobachtungszeitraumes zu gewährleisten. Die rekrutierten Patienten waren Männer über 45 Jahre oder Frauen über 55 Jahre. Sie mußten in der Vorgeschichte einen Herzinfarkt oder eine koronare Bypassoperation oder eine definitive Diagnose einer koronaren Herzkrankheit mittels Angiographie oder mittels eines dokumentierten positiven Belastungstests aufweisen. Bei dieser dritten Kategorie mußte einer der folgenden Hochrisikofaktoren vorliegen: linksventrikuläre Hypertrophie im EKG; linksventrikuläre Auswurfraction von 45 % oder weniger oder ein echokardiographischer enddiastolischer Durchmesser von mehr als 55 mm; Typ 1- oder Typ 2-Diabetes; und Hypertonie oder dokumentiertes Vorliegen einer anderen vaskulären Erkrankung (peripher oder zentral). Das wichtigste Ausschlusskriterium außer einer kardiovaskulären Instabilität war eine gleichzeitige Therapie mit Sulfonylharnstoff, da diese Medikamente die Öffnung der Kaliumkanäle hemmen.

Alle Patienten leisteten ihr schriftliches Einverständnis, und die Studie wurde durch die Multicenter-Forschungs- und Ethikkommission von Großbritannien approbiert. Die Tätigkeit der Studienzentren und die Einhaltung der Good Clinical Practice-Prinzipien wurden durch Personal von Ingenix Pharmaceutical Services kontrolliert.

Methoden

Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Nicorandil (10 mg zweimal täglich über 2 Wochen und danach 20 mg zweimal täglich) oder mit Placebo in doppelter Verblindung zugeordnet. Die Randomisierungsabfolge wurde durch einen computerisierten Pseudozufallszahlengenerator durch eine unabhängige Gruppe erstellt und bestand aus jeweils balancierten Viererblöcken. Die Behandlungszuordnung wurde telefonisch durch ein interaktives Frage-Antwort-System vorgenommen.

Die Untersucher mußten auch im Falle eines Studienabbruches vollständige Patientenbögen ausfüllen und, falls verfügbar, die Abbruchgründe anführen. Die Patienten wurden über 1 bis 3 Jahre nachverfolgt, unabhängig davon, ob sie die Studie abgebrochen hatten oder nicht.

Die Studie wurde durch ein unabhängiges statistisches Datenzentrum des Robertson-Zentrums für Biostatistik an der Universität Glasgow koordiniert und durch eine Kommission unabhängiger Experten überprüft. Diese Kommission bestand aus einer wissenschaftlichen Leitungskommission unter dem Vorsitz des Studienleiters, einer Kommission zur Überwachung der Daten und der Sicherheit sowie einer Kommission für schwerwiegende Ereignisse. Die erstgenannte Kommission verwendete $p < 0,001$ für die Gesamtmortalität als Richtlinie für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund eindeutiger Hinweise auf einen Behandlungsvorteil. Die letztgenannte überprüfte und validierte alle Daten bezüglich schwerwiegender Ereignisse in einer maskierten

Form entsprechend den bereits berichteten formalen Definitionen [20].

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Outcome von Tod durch koronare Herzkrankheit, nichttödlichem Herzinfarkt oder ungeplanter Hospitalisierung aufgrund von kardiogenem Thoraxschmerz. Der sekundäre Endpunkt war Tod durch koronare Herzkrankheit oder nichttödlicher Herzinfarkt. Andere in diesem Artikel berichtete Krankheitsverläufe umfassen akute koronare Syndrome (Tod durch koronare Herzkrankheit, nichttödlicher Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris); alle kardiovaskulären Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen transientscher ischämischer Attacke und ungeplante Hospitalisierung aufgrund von kardiogenem Thoraxschmerz); zerebrovaskuläre Ereignisse (tödlicher und nichttödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen transientscher ischämischer Attacke); Gesamtmortalität; Todesfälle aufgrund spezifischer Ursachen; Verschlechterung des Angina-Status nach der funktionellen Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society für Angina pectoris; und Blutdruckänderungen von Studienbeginn bis Studienende. Die formalen Definitionen der Studienendpunkte wurden bereits berichtet [20].

Statistische Analyse

Mit einer Zielgröße von 5000 Patienten hatte die Studie eine 80%ige Aussagekraft (5 %-Signifikanzlevel), um unter der Annahme einer Placebo-Ereignisrate von 13 % eine 20%ige Reduktion in der Rate des primären Endpunkts zu erfassen. Unter der Annahme einer Placebo-Ereignisrate von 8 % hatte sie eine 80%ige Aussagekraft (5 %-Signifikanzlevel), um eine 25%ige Reduktion in der Rate des sekundären Endpunkts zu erfassen.

Alle Endpunkte – mit Ausnahme der Verschlechterung des Angina-pectoris-Status und der Blutdruckänderungen – wurden nach Überlebensanalyse ausgewertet. Für jeden Verlauf eines klinischen Ereignisses wurde als Variable für die Analyse der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des betreffenden Ereignisses gewählt. Die Ereignisraten beider Behandlungsgruppen wurden mittels Log-rank-Test verglichen. Die Risikoreduktionen wurden in Form von Hazard-Ratios und 95%iger Konfidenzintervalle von Cox's proportionalen Hazard-Modellen mit der Behandlung als einziger Kovariabler berechnet. Diese Analysen wurden auf Intention to treat-Basis durchgeführt. Es wurde angestrebt, den klinischen Krankheitsverlauf aller Patienten bis zum Tod zu verfolgen, bzw. bis zum Studienende oder bis zum Studienabbruch oder bis zum Entzug der Einwilligung zur Nachbeobachtung – je nachdem, welcher Fall zuerst eintrat. Bei Patienten, die zu einer weiteren Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung standen, wurden die bei der letzten Visite erhobenen Befunde gewertet.

Eine Verschlechterung des Angina-pectoris-Status wurde definiert durch die Verschlechterung von zumindest einer Klasse nach der funktionellen Klassifikation der Angina pectoris der Canadian Cardiovascular Society oder durch den Fall einer ungeplanten Hospitalisierung aufgrund von kardiogenem Thoraxschmerz. Die relativen Häufigkeiten dieser Verläufe wurden mittels χ^2 -Test verglichen. Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als einziger Kovariabler berechnet. Blutdruckänderungen wurden mittels Student's two-sample t-test mit 95 %-Konfidenzintervall verglichen.

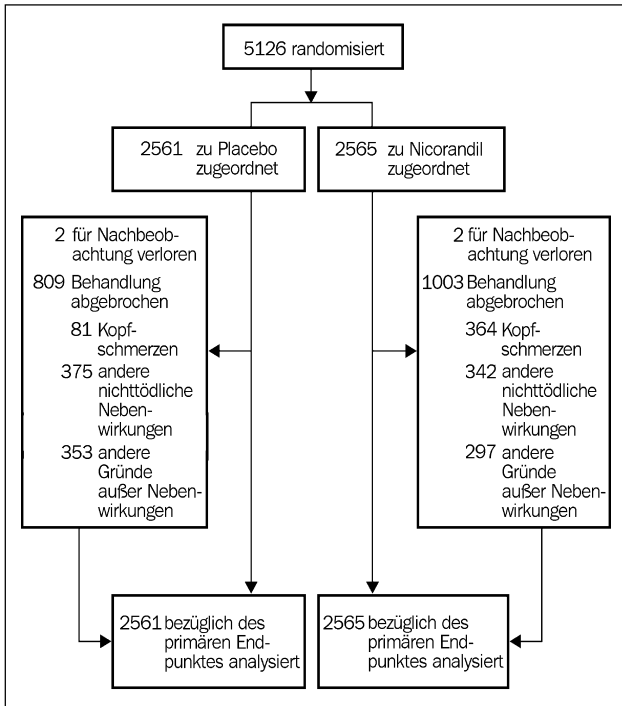


Abbildung 1: Studienprofil

Tabelle 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

	Nicorandil (n = 2565)	Placebo (n = 2561)
Risikofaktoren (Nominaldaten)		
Männlich	1962 (76 %)	1948 (76 %)
Diabetes	197 (8 %)	232 (9 %)
Hypertonie	1197 (47 %)	1178 (46 %)
Raucher	417 (16 %)	425 (17 %)
Gefäßkrankung in der Vorgeschichte		
Früherer Herzinfarkt	1696 (66 %)	1682 (66 %)
Frühere Bypassoperation	572 (22 %)	590 (23 %)
Frühere Angioplastie	360 (14 %)	392 (15 %)
Frühere Angiographie	1508 (59 %)	1525 (60 %)
Früherer Schlaganfall	134 (5 %)	116 (5 %)
Frühere Hospitalisierung wegen TIA	47 (2 %)	55 (2 %)
Frühere periphere arterielle Verschlusskrankheit	289 (11 %)	335 (13 %)
Frühere linksventrikuläre Dysfunktion	230 (9 %)	206 (8 %)
CCSF-Klassifikation für Angina pectoris		
I	671 (26 %)	692 (27 %)
II	1605 (63 %)	1583 (62 %)
III	272 (11 %)	275 (11 %)
IV	15 (1 %)	9 (< 1 %)
Risikofaktoren (verhältnisskaliert), Mittelwert (Standardabweichung)		
Alter [Jahre]	67 (8)	67 (9)
Größe [cm]	169 (9)	169 (9)
Gewicht [kg]	79 (15)	80 (15)
BMI [kg/m ²]	28 (5)	28 (4)
Systolischer Blutdruck [mm HG]	138 (19)	138 (19)
Diastolischer Blutdruck [mm HG]	79 (10)	79 (10)
Herzfrequenz [Schläge pro Minute]	66 (12)	67 (12)

Die Rolle der Sponsoren

Die Sponsoren trugen zum Design und zur Protokollformulierung bei, stellten die Geldmittel zur Verfügung und hatten jeweils ein nicht stimmberechtigtes Mitglied im Studienleitungskomitee.

■ Ergebnisse

5126 Patienten aus 226 Zentren in Großbritannien wurden zwischen Mai 1998 und August 2000 eingeschlossen. 2565 wurden in die Nicorandil-Gruppe und 2561 in Placebo-Gruppe randomisiert (Abbildung 1). Die Patienten wurden zu etwa gleichen Teilen aus niedergelassenen Arztpraxen und Krankenhäusern rekrutiert. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 1,6 Jahre (Standardabweichung 0,5), mit der letzten Studienvisite im August 2001. Die Studieneintrittscharakteristika der randomisierten Teilnehmer und die kardiovaskuläre Medikation bei Randomisierung sind in den Tabellen 1 und 2 angeführt.

Die wesentlichen Resultate der klinischen Krankheitsverläufe sind in Tabelle 3 aufgelistet. Der primäre Endpunkt – Tod durch koronare Herzkrankheit, nichttödlicher Herzinfarkt oder ungeplante Hospitalisierung wegen kardiogenem Thoraxschmerz – war in der Nicorandil-Gruppe signifikant weniger häufig als in der Placebo-Gruppe. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 2 wiedergegeben.

Bezüglich des sekundären Endpunktes – Tod durch koronare Herzkrankheit oder nichttödlicher Herzinfarkt – bestand zwischen der Nicorandil-Gruppe und der Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied (Tabelle 3, Abbildung 3). Die Verteilung von Patienten mit nichttödlichen koronaren Ereignissen ist in Tabelle 3 wiedergegeben. In der Nicorandil-Gruppe waren in allen Subkategorien weniger Ereignisse zu verzeichnen. Wir führten zusätzliche Analysen bezüglich weiterer kombinierter Endpunkte durch (Tabelle 3, Abbildung 3). Akute koronare Syndrome und alle kardiovaskulären Ereignisse waren in der Nicorandil-Gruppe signifikant seltener als in der Placebo-Gruppe. Die Gesamtmortalität unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 2: Begleitmedikation zu Studienbeginn

	Nicorandil (n = 2565)	Placebo (n = 2561)
Betablocker	1453 (57 %)	1422 (56 %)
ACE-Hemmer	739 (29 %)	759 (30 %)
A-II Rezeptorantagonisten	69 (3 %)	75 (3 %)
Diuretika	788 (31 %)	760 (30 %)
Kalziumkanalblocker	1411 (55 %)	1397 (55 %)
Nitrate	2219 (87 %)	2234 (87 %)
Aspirin/Plättchenantagonisten	2278 (89 %)	2236 (87 %)
Antikoagulantien	107 (4 %)	120 (5 %)
Anderer Antihypertensiva	8 (0 %)	4 (0 %)
Anderer Antiarrhythmika	124 (5 %)	105 (5 %)
Antidiabetika		
Insulin	77 (3 %)	96 (4 %)
Orale Antidiabetika	51 (2 %)	58 (2 %)
Cholesterinsenker		
Statine	1449 (56 %)	1486 (58 %)
Andere	65 (3 %)	69 (3 %)

ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, A-II = Angiotensin II

Die Anzahl der zerebrovaskulären Ereignisse und nicht-kardiovaskulären Todesfälle war in der Nicorandil-Gruppe ähnlich wie in der Placebo-Gruppe (Tabelle 3). Die zum Studieneende erhobene Verteilung der Patienten bezüglich der Kategorien (I–IV) der funktionellen Klassifikation der Angina pectoris der Canadian Cardiovascular Society war 985 (43 %), 1159 (50 %), 162 (7 %), und neun (0,1 %) für Nicorandil bzw. 989 (43 %), 1124 (49 %), 163 (7 %) und 15 (1 %) für Placebo. Eine Verschlechterung des Angina-pectoris-Status wurde bei 569 (22 %) Patienten unter Nicorandil und bei 602 (24 %) Patienten unter Placebo (Odds Ratio 0,93, 95 %-Konfidenzintervall 0,81–1,06; $p = 0,26$) beobachtet. Die mittleren Blutdruckänderungen (systolisch/diastolisch) von Studienbeginn bis zu Studienende betragen $-4,0/-2,4$ mmHg (Standardabweichung 20,0/11,7) in der Nicorandil-Gruppe und $-3,4/-2,1$ mmHg (19,8/11,3) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,35/p = 0,33$ für Zwischengruppenvergleiche).

Insgesamt war die Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in beiden Gruppen gleich, obwohl die

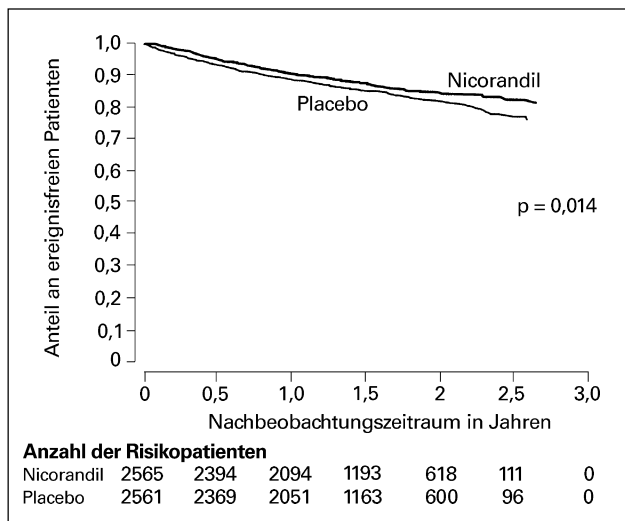


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Berechnungen des primären Endpunktes: Tod durch koronare Herzkrankheit, nichttödlicher Herzinfarkt oder ungeplante Hospitalisierung wegen kardiogenem Thoraxschmerz

Anzahl an gastrointestinalen Ereignissen (194 gegenüber 132) in der Nicorandil-Gruppe höher war. Nichtschwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht routinemäßig erfasst, aber in der Nicorandil- bzw. Placebo-Gruppe betrug die Anzahl an Studienabbrüchen 413 (16,1 %) und 163 (6,4 %) nach 2 Wochen, 566 (22,1 %) und 308 (12,0 %) nach 8 Wochen, 758 (29,6 %) und 499 (19,5 %) nach 6 Monaten und 1003 (39,1 %) bzw. 809 (31,6 %) zum Zeitpunkt des Studienendes.

■ Diskussion

In der IONA-Studie berichten wir über eine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufes durch antianginöse Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris. Das Outcome wurde als Kombination von Morbidität und Mortalität durch einen zusammengesetzten primären Endpunkt von Tod durch koronare Herzkrankheit, nichttödlichem Herzinfarkt oder ungeplanter Hospitalisierung aufgrund von kardiogenem Thoraxschmerz definiert. Die Ereignisraten in allen Komponenten des primären Endpunktes waren bei allen Patienten in der Nicorandil-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe. Daher trug jede Komponente zur Signifikanz des primären Endpunktes bei.

Seit Beginn der IONA-Studie haben sich die Definitionen der akuten koronaren Herzkrankheit geändert [21]. Im primären Endpunkt der IONA-Studie sind alle Komponenten der „akuten koronaren Syndrome“ enthalten. Dieser Begriff ist mittlerweile etabliert und umfaßt sowohl instabile Angina pectoris als auch Herzinfarkt unter Berücksichtigung ihrer gemeinsamen zugrundeliegenden Pathologie. Die dritte Komponente, ungeplante Hospitalisierung aufgrund von kardiogenem Thoraxschmerz, umfaßte drei Kategorien, nämlich instabile Angina pectoris, definitive Angina pectoris und mögliche Angina pectoris. Instabile Angina pectoris verlangte, daß der Patient eine parenterale Therapie einschließlich Heparin erhielt und akute elektrokardiographische Veränderungen mit Hinweis auf Ischämie aufwies. Herzinfarkt wurde nach den Standard-WHO-Definitionen klassifiziert. Diese Definition verlangte, daß der Patient zwei der drei Kriterien der typischen klinischen Symptomatik aufwies, mit akutem Herzin-

Tabelle 3: Verteilung des klinischen Krankheitsverlaufes

	Nicorandil (n = 2565)	Placebo (n = 2561)	Hazard ratio (95 %-Konfidenzintervall)	p
Einzelereignisse				
Tod durch KHK	60 (2,3 %)	73 (2,9 %)		
Nichttödlicher Herzinfarkt	56 (2,1 %)	72 (2,8 %)		
Instabile Angina pectoris*	56 (2,1 %)	73 (2,9 %)		
Definitive Angina*	115 (4,5 %)	127 (5,0 %)		
Verdacht auf Angina*	128 (5,0 %)	153 (6,0 %)		
Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen TIA	37 (1,4 %)	40 (1,6 %)		
Kombinierte Ereignisse				
Tod durch KHK, nichttödlicher Herzinfarkt oder Hospitalisierung wegen kardiogenem Thoraxschmerz	337 (13,1 %)	398 (15,5 %)	0,83 (0,72–0,97)	0,014
Tod durch KHK, nichttödlicher Herzinfarkt	107 (4,2 %)	134 (5,2 %)	0,79 (0,61–1,02)	0,068
Tod durch KHK, nichttödlicher Herzinfarkt, instabile Angina	156 (6,1 %)	195 (7,6 %)	0,79 (0,64–0,98)	0,028
Alle kardiovaskulären Ereignisse	378 (14,4 %)	436 (17,0 %)	0,86 (0,75–0,98)	0,027
Gesamtmortalität	111 (4,3 %)	129 (5,0 %)	0,85 (0,66–1,10)	0,222

KHK = koronare Herzkrankheit, TIA = transiente ischämische Attacke

* Komponenten für Hospitalisierung wegen kardiogenem Thoraxschmerz

farkt kompatible elektrokardiographische Veränderungen oder einen entsprechenden Anstieg in der Konzentration der Herzenzyme. Diese Endpunkte wurden alle durch das Endpunkt-Komitee beurteilt. Nicorandil hat daher signifikant, nämlich um 21 %, die Rate an akuten koronaren Syndromen – definiert als Tod durch koronare Herzkrankheit, nichttödlicher Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris – gesenkt.

Die Studie hatte zu wenig statistische Aussagekraft, um eine statistische Signifikanz in bezug auf den sekundären Endpunkt – Mortalität an koronarer Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Herzinfarkt – zu zeigen, da die Anzahl dieser Endpunkte in der Placebo-Gruppe (5,2 %) substantiell niedriger als vorausgesagt (8 %) war.

Die Behandlung mit Nicorandil beeinflusste den Krankheitsverlauf positiv im Hinblick auf eine Reduktion von Ereignissen in Zusammenhang mit akuter koronarer Herzkrankheit und der damit verbundenen Notwendigkeit einer Hospitalisierung. Im Hinblick auf diese Daten und durch die Tatsache, daß die Anzahl aller kardiovaskulären Ereignisse ebenso signifikant gesenkt wurde, stellen wir zur Diskussion, daß diese positiven Effekte von Nicorandil auf den Krankheitsverlauf durch die Modifikation des Verlaufes der zugrundeliegenden koronaren Herzkrankheit bewirkt wurden. Das Studiendesign erlaubt keine Schlußfolgerungen bezüglich des exakten Mechanismus, durch den diese Beeinflussung erzielt wurde. Die Pharmakologie von Nicorandil ist komplex und umfaßt nitrat-

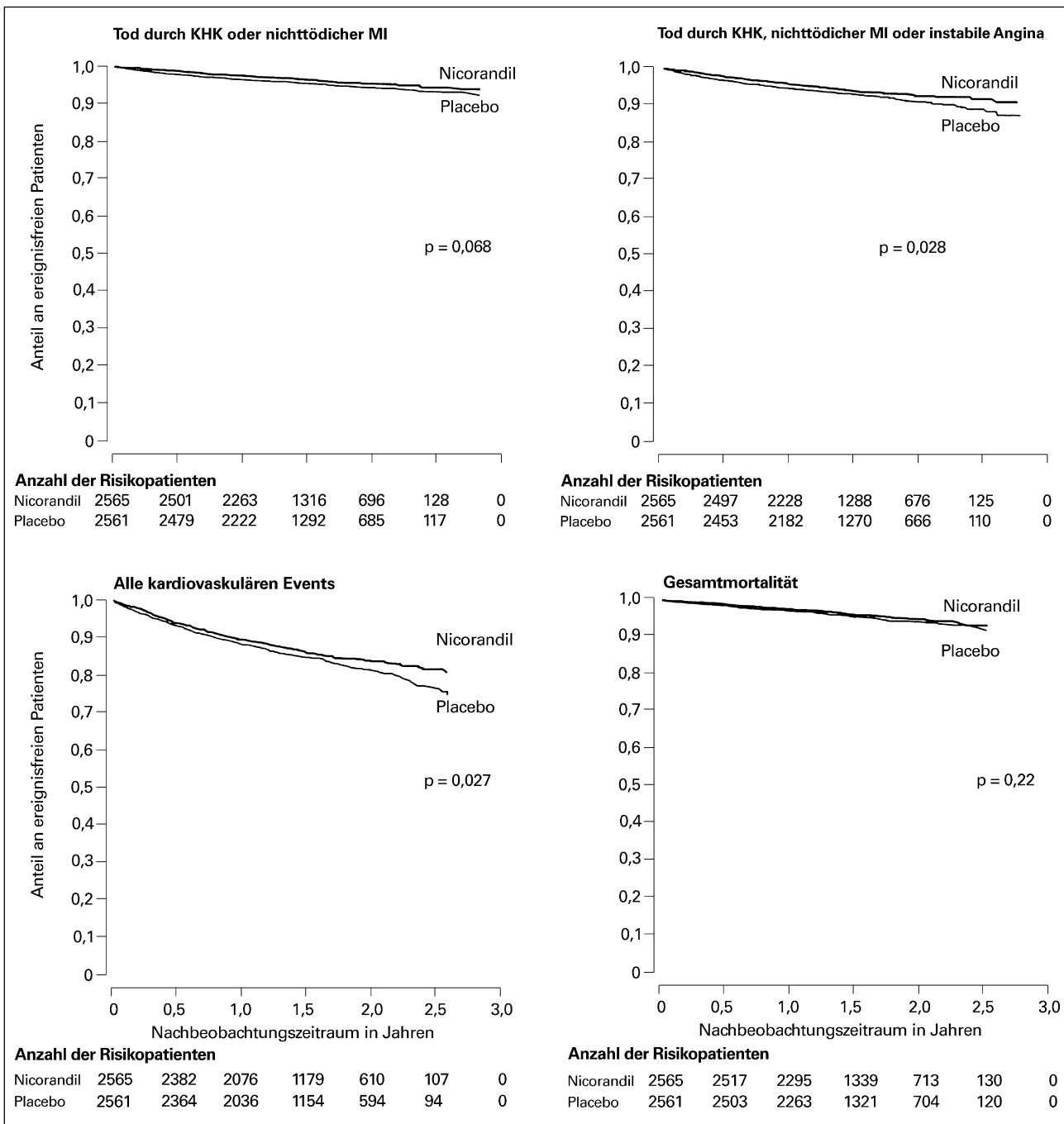


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Berechnungen des sekundären Endpunkts und zusätzlicher zusammengesetzter Endpunkte. KHK = koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt.

ähnliche Wirkungen sowie die Aktivierung nicht nur von sarkolemmlen, sondern auch von mitochondrialen K_{ATP} -Kanälen [22–24].

Der nitratähnliche Effekt könnte zusammen mit der arteriölen und venösen Vasodilatation aufgrund einer sarkolemmlen K_{ATP} -Kanalaktivierung möglicherweise die Wirksamkeit von Nicorandil in der Besserung ischämischer Symptome, die durch erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf bedingt sind, erklären. Größere koronare Ereignisse werden jedoch üblicherweise der Entwicklung einer Instabilität in den atheromatösen Plaques der Koronarien zugeschrieben. Ihre Reduktion in der IONA-Studie könnte mit der Plaquestabilisation durch die hämodynamischen Wirkungen verbunden sein. Es gibt jedoch weder klinische noch präklinische Daten, die diese Hypothese unterstützen. Weder Nitrate noch direkt angreifende Vasodilatoren konnten bislang den Krankheitsverlauf der ischämischen Herzkrankheit beeinflussen, obwohl die Kombination von Nitraten und Hydralazin einen mäßigen Überlebensvorteil bei chronischer Herzinsuffizienz erbrachte [25].

Die plausibelste Erklärung ist diejenige, daß Nicorandil das pharmakologische Phänomen der ischämischen Präkonditionierung imitiert. Diese Tatsache wurde in experimentellen Studien bereits gut beschrieben und könnte einen endogenen kardioprotektiven Mechanismus darstellen. Dieser Prozeß ist für die positive Beeinflussung der Folgeeffekte einer Ischämie nach dem initialen ischämischen Ereignis verantwortlich, die Rolle der K_{ATP} -Kanäle in dieser Art der Protektion wurde bereits experimentell gezeigt [26, 27]. Ursprünglich glaubte man, daß die Aktivierung der sarkolemmlen K_{ATP} -Kanäle die pharmakologische Basis der ischämischen Präkonditionierung darstellt. Die Aktivierung kommt durch erniedrigte zytosolische ATP-Konzentrationen zustande, die durch Ischämie verursacht sind, und resultiert in einer Verkürzung des Aktionspotentials, in einem verminderten Kalziumeinstrom und einer verminderten Kontraktilität [22, 23]. Eine alternative und vielleicht wissenschaftlichere plausible Erklärung für die ischämische Präkonditionierung ergibt sich aus der jüngst gezeigten Erhaltung der mitochondrialen Integrität durch Aktivierung spezifischer mitochondrialer K_{ATP} -Kanäle. Bedingt durch die derzeit noch ausstän-dige und bislang noch nicht publizierte molekulare Charakterisierung bleiben diese „mito- K_{ATP} “-Kanäle nur mögliche Erklärungen, aber pharmakologische Hinweise stützen ihre Existenz und die Tatsache, daß Nicorandil seine präkonditionierenden Wirkungen durch ihre Aktivierung ausübt [24].

Ischämische Präkonditionierung wird zur Erklärung einiger klinischer Phänomene herangezogen, einschließlich der Beobachtung, daß die nach der ersten Balloninflation folgenden Inflationen während der koronaren Angioplastie weniger Ischämien hervorrufen als die erste Inflation [16], zur Erklärung der „warm-up“-Angina bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und zur Erklärung für die Reduktion der Kurzzeitmortalität bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, dem eine instabile Angina pectoris vorausgegangen war [17, 28]. Eine Pilotstudie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, bei der wiederkehrende ischämische Episoden charakteristisch sind, zeigte eine niedrigere Rate an Arrhythmien und vorübergehenden myokardialen Ischämien bei Patienten unter Nicorandil als bei Patienten unter Placebo [16]. Dieser Effekt wurde der Präkonditionierung zugeschrieben, da alle Patienten mit Betablockern, Diltiazem und Nitraten vorbehandelt

waren und daher wenig Spielraum für hämodynamische Effekte bestand. Unter der Berücksichtigung des pharmakologischen Hintergrundes, der Konsistenz der experimentellen Daten und der Resultate der vorangegangenen klinischen Studien nehmen wir an, daß die Besserung der Ischämie durch myokardiale Präkonditionierung die plausibelste Erklärung der kardioprotektiven Wirkung von Nicorandil darstellt, wie sie in der IONA-Studie gezeigt wurde.

Unter Voraussetzung dieser günstigen Wirkungen auf die objektiven Ischämiehinweise überrascht das Ausbleiben einer demonstrierbaren Wirkung von Nicorandil auf die von der funktionellen Canadian Cardiovascular Society-Klassifikation (CCSF) bewerteten Symptome. Die Gründe für das Ausbleiben dieser Wirkung sind derzeit nicht klar, die CCSF könnte jedoch ein ungeeignetes Instrument im Kontext einer klinischen Studie sein, bei der als Hauptziel der Krankheitsverlauf erhoben wurde. Die Untersucher wurden in der Anwendung dieser Klassifikation, in der sie über wenig Vorkenntnisse verfügten, nicht geschult. Nachdem in der Nicorandil-Gruppe mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe überlebten und nachdem weniger Patienten ein größeres koronares Ereignis aufwiesen (nach welchem sich die Symptome der Angina pectoris oft bessern), könnten sich in der Nicorandil-Gruppe mehr Patienten mit dem Risiko einer Verschlechterung der Symptome befunden haben. Nachdem das Protokoll Anpassungen der sonstigen antianginösen Therapie erlaubte, diese also nicht wie in einer Studie über antianginöse Effizienz konstantgehalten wurde, ist möglicherweise in beiden Gruppen ein vergleichbarer Symptomstatus zu erwarten.

Die Gesamtrate an Studienabbrüchen der randomisierten Behandlung war in der Nicorandil-Gruppe höher als unter Placebo, sodaß der absolute Unterschied der Studienabbruchsraten ca. 10 % betrug. Gründe für Studienabbruch waren unerwünschte Nebenwirkungen bei 53 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 66 % unter Nicorandil. Dieser Trend war bereits bei der ersten Titrationsvisite zu beobachten und war vor allem dem vermehrten Auftreten von Kopfschmerzen in der Nicorandil-Gruppe zuzuschreiben. Die höhere Abbruchrate in der Nicorandil-Gruppe führt zur Tendenz, den Benefit des Ergebnisses zu unterschätzen.

Die günstigen Wirkungen, die in dieser Studie beobachtet wurden, traten auf, wenn Nicorandil zusätzlich zu einer anderen antianginösen Standardtherapie (einschließlich Betablocker, Kalziumkanalblocker oder langwirksame Nitrate) verabreicht wurde. Hätten alle Patienten der IONA-Studie – und nicht wie tatsächlich nur knapp die Hälfte – einen Betablocker eingenommen, wäre die antiischämische Wirkung von Nicorandil weniger evident gewesen als bei den Patienten ohne Betablockade. Obwohl einige kleinere Studien bei stabiler Angina pectoris eine mögliche positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufes angedeutet haben [29–31] und obwohl überwältigende Beweise von Vorteilen bezüglich Morbidität und Mortalität durch Betablockade bei Herzinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz vorliegen, liegen bislang keine größeren Studien über Auswirkungen einer Betablockade auf den Krankheitsverlauf bei stabiler Angina pectoris vor. Die vermuteten antiischämischen Wirkungen der Betablocker in der spezifischen Situation der stabilen Angina pectoris bleiben daher unbewiesen. Zusätzlich werden die spezifischen Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Betablocker ihren Einsatz bei einem substantiellen Anteil von Patienten limitieren.

Darüber hinaus existieren derzeit keine publizierten Daten über die Wirkungen der restlichen antianginösen Standardtherapie auf den klinischen Krankheitsverlauf. Es liegen lediglich Daten der APSIS-Studie, in der die Wirkungen von Verapamil und Metoprolol als vergleichbar befunden wurden [32], und der TIBET-Studie, in der Atenolol, Nifedipin und deren Kombination ebenfalls vergleichbar waren, vor. Beide Studien waren zu klein, um definitive Schlüsse zu gestatten [31]. Nachdem daher Nicorandil das einzige Medikament gegen Angina pectoris ist, das bislang den Krankheitsverlauf bei Patienten mit stabiler Angina pectoris signifikant verbessert hat, sollte sein Einsatz neu bewertet werden.

■ Anhang

IONA Study Group

Writing Committee: H J Dargie, I Ford, K M Fox, W S Hillis.

Scientific steering committee (voting members): H J Dargie (Chairman, Western Infirmary, Glasgow); I Ford (Glasgow University, Glasgow), K M Fox (Royal Brompton Hospital, London), W S Hillis (Glasgow University).

Scientific steering committee sponsor representatives (non voting): M Morris (Merck Pharmaceuticals), M Ford (Aventis Pharma).

Critical events committee: W S Hillis (Glasgow University), J J V McMurray (Glasgow University), A L Clark (University of Hull, Kingston upon Hull).

Data and safety monitoring committee: J Hampton (Chairman, University Hospital, Nottingham), A Skene (Nottingham Clinical Research Ltd), J Birkhead (Northampton General Hospital, Northampton).

Statistical and data centre: Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow: I Ford (director), A D McMahon (study statistician), A Trainer, D McGlynn, H Christie (database managers), A Nears (nurse coder), C Ferrell (study administrator), B Shaw (clinical co-ordinator).

Study monitoring: Ingenix Pharmaceutical Services: V Diment (project manager).

Investigators: H J Dargie, Western Infirmary, Glasgow; A A J Adgey, Royal Victoria Hospital, Belfast; M Al-Khafaji, Vale of Leven District General Hospital, Alexandria; G B Ambepitiya, St Margaret's Hospital, Epping; J Beattie, Heartlands Hospital, East Birmingham; M A, De Belder, The James Cook University Hospital, Middlesbrough; R L Blanford, Bassetlaw District General Hospital, Worksop; D Lipkin, 7/10 Forest Business Centre, London; A Rae, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow; A Bridges, Stirling Royal Infirmary, Stirling; A Chauhan, Blackpool Victoria Hospital, Blackpool; W R C Aitchison, The Surgery, Bridge of Weir; S Cross, Dumfries and Galloway, Royal Infirmary, Dumfries; J Davies, Royal Gwent Hospital, Newport; A N S Deaner, King George's Hospital, Ilford; A H Gershlick, Glenfield General Hospital, Leicester; D McKeith, Townhead Surgery, Irvine; I N Findlay, Royal Alexandra Hospital, Paisley; P Shearer, Cathcart Street Surgery, Ayr; B A Gould, Queen Mary's Hospital, Sidcup; R Greenbaum, Edgeware General Hospital, Edgeware; B Lennox, Ayr; P Clifford, Wycombe General Hospital, High Wycombe; C Iisley, Harefield Hospital, Harefield; G Jackson, St Thomas' Hospital, London; GLip, University Department of Medicine, Birmingham; J S Ross, Glasgow; C McKinnon, Castlemilk Health Centre, Glasgow; P J MacFadyen, Raigmore Hospital NHS Trust, Inverness; M Maltz, Forest House Business Centre 8 Gainsborough Road, London; M W Miller-Craig, Derbyshire Royal Infirmary, Derby; D L Murdoch, Southern General Hospital, Glasgow; P Nichols, Royal Victoria Hospital, Belfast; B Robson, Ingle Street Surgery, Paisley; W Penny, University Hospital of Wales, Cardiff; I Hudson, Leicester General Hospital, Leicester; M Mutch, Medical Centre, Port Glasgow; L M Campbell, Southbank Surgery, Glasgow; A Rozkovec, Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth; K Channer, Royal Hallamshire Hosp., Sheffield; T L Lee, Sheepcot Medical Centre, Garston; B Silke, The Queen's University Of Belfast, Belfast; D J Smithard, Birch Hill Hospital, Rochdale; L B Tan, Leeds General Infirmary, Leeds; C M Travill, Luton & Dunstable Hospital, Luton; J S Hutchison, Merrylea Medical Centre, Glasgow; J Murphy, Wishaw Health Centre, Wishaw; M Walker, University College Hospital, London; B McClements, Mater Hospital, Belfast; D Lindsay, Gloucestershire Royal Hospital, Gloucester; J Bourke, Freeman Hospital NHS Trust, Newcastle upon Tyne; G Bucknall, East Wing St Thomas' Hospital, London; G Davies, Hammersmith Hospital, London; J Dhawan, Scunthorpe General Hospital, Scunthorpe; R Foale, Praed Street, Paddington, London; K Jennings, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen; J Kaski, St Georges Hospital Medical School, London; P J

Keeling, Torbay Hospital, Torquay; V Khanna, North Manchester Healthcare Trust, Manchester; J Kooner, Ealing Hospital, Southall; P Lewis, Stepping Hill Hospital, Stockport; R K Mattu, Walsgrave Hospital, Coventry; EA Rodrigues, University Hospital Aintree, Liverpool; G Kaye, Hull Royal Infirmary, Hull; M Shahi, Battle Hospital, Reading; I Singh, Queen's Park Hospital, Blackburn; J Smyllie, Dewsbury District Hospital, Dewsbury; R N Stevenson, Huddersfield Royal Infirmary, Huddersfield; J M Trelawny, Trafford General Hospital, Manchester; M P S Varma, Erne Hospital, Enniskillen; J Wilson, Pinderfields General Hospital, Wakefield; R Mitra, Royal Surrey County Hospital, Guildford; D M Reid, Rutherglen Health Centre, Glasgow; G Crawford, Clinical Research Centre, Clydebank; B Calder, Clydebank; C Harding, Cardiff Medicentre, Cardiff; N Savani, Mount Vernon Hospital, Northwood; P Husbellee, South Essex Clinical Trials Ltd, Leigh-on-Sea; A Taylor, Frampton House, Banbury; J Litchfield, Pound Hill Surgery, Crawley; C Sykes, Furness General Hospital, Barrow-in-Furness; I K Ibrahim, Frimley Park Hospital NHS Trust, Camberley; D Bruce, Poole General Hospital, Poole; V Lakshmi, Leighton Hospital, Crewe; A Myers, Blackburn Royal Infirmary, Blackburn; R Northcote, Victoria Infirmary NHS Trust, Glasgow; A Molajo, Leigh Infirmary, Leigh; K Oldroyd, Hairmyres District General Hospital, East Kilbride; MP Parashchak, Longford Street Group Practice, Heywood; JA Purvis, Altnagelvin Area Hospital, Londonderry; J Swan, Manchester Healthcare NHS Trust, Manchester; D Fluck, St. Peter's Hospital, Chertsey; CA Morley, Bradford Royal Infirmary, Bradford; AG McHattie, Portland Surgery, Troon; M A James, Taunton and Somerset Hospital, Taunton; J Dwight, Southmead Hospital, Bristol; G Garrod, Doctors Corner, Cornwall; J Ryan, 7 Alverton Terrace, Cornwall; S Morgan, Four Elms Surgery, Cardiff; C Morgan, Old School Surgery, Pontyclun; W A K Jones, The Whittington Medical Centre, Chesterfield; A Connolly, 3 Patenoster Lane, Bradford; M Dwyer, Scunthorpe; D Burwood, Bedgrove Surgery, Aylesbury; M Camm, Balsall Common & Meriden Group, Balsall Common; K Holgate, High Street Surgery, Barry; J Rudge, Bridge House Medical Centre, Stratford upon Avon; E Davies, Tower Surgery, Barry; P Allamy, The Surgery, Dronfield; A Salmasi, Central Middx Hosp, London; K Berkin, St James's University Hosp, Leeds; B D Silvert, Stonehill Medical Centre, Bolton; PA Saul, Spring House Surgery, Bolton; K Korlipara, Pikeview Medical Centre, Bolton; W Bhattaini, Peter House, West Houghton; A Thomson, Old Town Surgery, Bexhill on Sea; T Maxwell, Little Common Surgery, Bexhill on Sea; A Watson, Westgate Medical Centre, Dundee; S Narsapur, Nethergate Medical Centre, Dundee; R Arthur Ancrum Medical Centre, Dundee; B Kilgallon, Muirhead Medical Centre, Dundee; J Vernon, Hawkhill Medical Centre, Dundee; J Oldham, Dial House Medical Centre, Cheadle; P J Allan, Beech House Medical Centre, Stockport; J M S Sleight, Heaton Moor Health Centre, Stockport; J Morrison, Heaton Norris Health Centre, Stockport; RC Cook, Saltsash Medical Centre, Saltash; A Rotheray, Falmouth Health Centre, Falmouth; A Middleton, The Surgery, Fowey; P Fletcher, Woolwell Medical Centre, Plymouth; J Cecil, Brannell Surgery, St Stephen, St Austell; K Gillespie, Knowle House Surgery, Crownhill, Plymouth; A Douglas, St Mary's Surgery, Ely; P Stephenson, Christmas Maltings Surgery, Haverhill; C Clayton-Payne, The Gold Street Surgery, Saffron Walden; J Evans, The Chells Practice, Stevenage; M Adler, Belmont Health Centre, Harrow; M Newby, Eaton Socon Health Centre, St Neots; A Graham, Yaxley Group Practice, The Health Centre, Yaxley, Peterborough; I Parker, Comberton Surgery, Cambridge; J Jones, The Staploe Medical Centre, Soham; T J Gill, Duston Medical Centre, Duston; S Jones, East Barnwell Health Centre, Cambridge; S Kownacki, Albany House Research & Development Centre, Wellingborough; N Sinclair, South Axholme Practice, Doncaster; B King, Carterknowle Dore Medical Centre, Sheffield; S Fearn, The Burns Practice, Doncaster; M Johnson, Ashville Medical Centre, Barnsley; A Matthews, Avenue House Surgery, Chesterfield; M Blagden, Avondale Trial Centre, Chesterfield; J Fulton, The Health Centre, Worksop; J Simmons, The Spa Surgery, Melksham; J Hampton, Beehive Surgery, Bath; I Wiles, Pulteney St Surgery, Bath; J Hole, Adcroft Surgery, Trowbridge; N Gough, The Health Centre, Bradford-on-Avon; S Rowlands, Bradford Road Medical Centre, Trowbridge; E Duncan, The Surgery, Bellshill; T D Dunlop, Linwood Health Centre, Linwood; W P Boyd, Old Mill Surgery, Uddingston; A D Singh, Johnstone Health Centre, Johnstone; A D Singh, Linwood Health Centre, Linwood; A H Wright, Ravenswood Surgery, Johnstone; A S MacCormick, The Murray Surgery, East Kilbride; W J Kieran, Greencroft Medical Centre, Annan; I M Brown, Thornhill Health Centre, Thornhill; I R Baker, New Health Centre, Sanquhar; D Frost, Lochmaben medical Group, Lochmaben; R A Palmer, The Surgery, Ecclefechan; I R Baker, Kellohan Clinic, Kellohan; C Reid, The Surgery, Paisley; G A Murphy, Bothwell Medical Centre, Bothwell; S L Goldthorp, Kersland House, Milngavie; W P Boyd, Viewpark Health Centre, Uddingston; D Strachan, Shebburn Avenue, Dumfries; J Hill, The Surgery, Lockerbie; K A Russell, Viewpark Health Centre, Uddingston; K Blake, Motherwell Health Centre, Motherwell; C M Maule, Health Centre,

Wishaw; D Logan, Health Centre, Dumbarton; O N Ahmed, Health Centre, Wishaw; A E Ramage, Health Centre Renfrew; R N McNamee, Health Centre, Dumbarton; L Dunlop, Riverview Medical Centre, Johnstone; P Clayton, The Surgery, Dumfries; D Blair, Gourrock Health Centre, Gourrock; D B Winton, Love Street Medical Centre, Paisley; E C Kerr, Motherwell Health Centre, Motherwell; P Scott, Health Centre, Castle Douglas; J Farrell, Health Centre, Port Glasgow; G B Morrison, Central Health Centre, Cumbernauld; B W McGill, Motherwell Health Centre, Motherwell; J O Gallagher, Greenock Health Centre, Greenock; J Masterton, Bishopston Health Centre, Bishopston; E C Fellowes, The Surgery, Dumfries; J Montgomery, Ardgowan Medical Centre, Greenock; A Robertson, Health Centre, Barrhead; N Balmer, Health Centre, Stranraer; D J Wooff, Health Centre, Stranraer; D Beattie, Health Centre, Stranraer; I D Gordon, Health Centre, Stranraer; C Chapman, Abbey Medical Centre, Paisley; M Mitchell, Riverview Medical Centre, Johnstone; D Melrose, Lincluden Surgery, Uddingston; I Cannon, Peel View Medical Centre, Kirkintilloch; M Easson, The Surgery, Glasgow; B Glekin, Woodside Health Centre, Glasgow; S Goldberg, Butterbiggins Medical Centre, Glasgow; G Naylor, Blythe Practice, Knowle; A Smithers, The Surgery, Coventry; I Patchett, Groby Road Medical, Leicester; T Gooding, The Atherstone Surgery, Atherstone; D Dutchman, Roebuck House Surgery, Hastings; M Sevenoaks, The Surgery, Old Cottage Hospital, Epsom; S Butt, Studholme Medical Centre, Ashford; S Hall, Grosvenor Medical Centre, Tunbridge Wells; R Sharma, Sea Road Surgery, Bexhill on Sea; A Weaver, Winch Lane Surgery, Haverfordwest; P Davies, Cwmfelin Medical Centre, Swansea; A H Jones, Talybont Surgery, Swansea; I Morris, Park Lane Surgery, Mid Glamorgan; I Farmer, Stanwell Road Surgery, Ashford; D Fernando, The Surgery, Camberley; P Goozee, Hildenborough Medical Group, Hildenborough; G G Spence, Shettleston Health Centre, Glasgow.

Conflict of interest-Statement

Mitglieder verschiedener Komitees erhielten Forschungsgelder und Honorare für ihren Beitrag zu dieser Studie.

Danksagung

Die IONA-Studie wurde von Merck Pharmaceuticals, Aventis Pharma und der Chugai Pharmaceutical Company gesponsert.

Literatur

1. Tunstall-Pedoe H. Angina pectoris: epidemiology and risk factors. *Eur Heart J* 1985; 6: 1-5.
2. Gandhi MM. Clinical epidemiology of coronary heart disease in the UK. *Br J Hosp Med* 1997; 58: 23-7.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. London: BMJ Publishing, 1994; 81-106.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-

- risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
6. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
7. Rubins HB, Sander JR, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low lev-

- els of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-18.
8. Chibana T, Nagamine F, Sunagawa R, et al. Comparison of acute hemodynamic and coronary vasodilating effects between nicorandil and glyceryl trinitrate. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991; 41: 591-94.
9. Treese N, Erbel R, Meyer J. Acute hemodynamic effects of nicorandil in coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharm* 1992; 20: 52-56.
10. Taira N. Similarity and dissimilarity in the mode and mechanism of action between nicorandil and classical nitrates: an overview. *J Cardiovasc Pharm* 1987; 10: 1-9.
11. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *J Cardiol* 1989; 63: 18J-24J.
12. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharm* 1992; 20 (suppl 3): S74-S81.
13. Di Somma S, Liguori V, Verdecchia P, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in patients with effort stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7: 119-23.
14. Swan Study Group. Comparison of the antiischaemic and antianginal effect of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 213-7.
15. Ce M, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
16. Patel DJ, Purcell J, Fox KM. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina. *Eur Heart J* 1999; 20: 51-7.
17. Tomai F, Crea F, Gasparone A, et al. Mechanisms of cardiac pain during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1892-6.
18. Yellon DF, Alkulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276-77.
19. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkulaifi AM, et al. Ischaemic preconditioning reduces Troponin T release in patients undergoing coronary bypass surgery. *Heart* 1997; 77: 314-8.
20. IONA Study Group. Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): design, methodology, and management. *Heart* 2001; 85: E9.
21. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-22.
22. Auchampach JA, Caveno I, Gross GJ. Nicorandil attenuates myocardial dysfunction associated with transient ischaemia by opening ATP dependent potassium channels. *J Cardiovasc Pharm* 1992; 20: 765-71.
23. Gross JG, Auchampach JA. Role of ATP dependent potassium channels in myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 1011-6.
24. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 514-8.
25. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of hydralazine/isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
26. Saito S, Mizumura T, Takayama T, et al. Antiischemic effects of nicorandil during coronary angioplasty in humans. *Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 74-9.
27. Matsubara T, Minatoguchi S, Matsuo H, et al. Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 345-51.
28. Yellon DM, Baxter GF, Marber MS. Angina reassessed: pain or protector. *Lancet* 1996; 347: 1059-62.
29. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al, for the ASIST Group. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischaemia during daily life: The Atenolol Silent Ischaemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-68.
30. Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ, et al, for the ACIP Investigators. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1-20.
31. Dargie HJ, Ford I, Fox KM, on behalf of the TIBET Study Group. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-12.
32. Hjemdahl P, Billing E, Eriksson SV, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina: the Angina Prognosis Study in Stockholm. *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.

Nachdruck mit Genehmigung aus Lancet 2002; 359: 1269-75

Korrespondenzadresse:

Prof. H. J. Dargie, Western Infirmary, Glasgow G11 6NT, UK; e-mail: h.dargie@bio.gla.ac.uk

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)