

PERFUSION

ORIGINALARBEIT

Die PETN-Studie (Pentaerythryltetranitrat Evaluierung der Toleranzentwicklung mit Nitraten): ein doppelblinder, plazebokontrollierter Vergleich zweier Dosierungen

Sigmund Silber¹, Sophia Tournakidou¹, Michael Stoeter², Dirk Stalleicken³, Heinz Theodor Schneider³

¹ Kardiologische Praxis, München

² Charité – Franz-Volhard-Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, Berlin

³ Hochschule für Technik und Wirtschaft, Sigmaringen, Arbeitsgruppe Pharmakologie

PERFUSION 2004; 17: 236–244

Zusammenfassung

Ziel der medikamentösen Therapie bei koronarer Herzkrankheit mit organischen Nitraten ist die Substitution von endotheliale relaxierendem Faktor (EDRF = NO). Die meisten Nitrate erzeugen bereits kurzfristig in Abhängigkeit von Dosierung und Formulierung eine Nitrattoleranz. In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von täglich 150 mg PETN – entweder als Einmalgabe oder auf 3 Gaben verteilt – über 14 Tage überprüft. Eingeschlossen wurden 95 Patienten mit nachgewiesener oder hochwahrscheinlicher koronarer Herzkrankheit; die Studie wurde plazebokontrolliert und doppelblind durchgeführt.

Am 1. Behandlungstag war die Belastungsdauer gegenüber einem Ausgangswert von 300,5±99,4 s nach 1 x 150 mg um 60,3±56,1 s verlängert. Nach 3 x 50 mg betrug die Verlängerung 69,4±67,2 s (Ausgangswert: 299,5±102,6 s), nach Placebo 60,7±55,7 s (Ausgangswert: 310,9±78,6 s). Am 14. Behandlungstag betrug die Verlängerung gegenüber der initialen Messung 93,9±110,8 s (1 x 150 mg), 102,6±83,0 s (3 x 50 mg) bzw. 85,0±60,2 s (Placebo). Die Wirkung einer 3 x täglichen Gabe von 50 mg PETN zeigte sich somit der Placebowirkung deutlicher überlegen als die 1 x tägliche Gabe von 150 mg. Auch war während der 14-tägigen Behandlungsphase die Wirkung von PETN auf die Belastungstoleranz nicht abgeschwächt, sondern nahm sogar weiter zu. Somit ist die Behandlung mit 3 x 50 mg/d der Gabe von 1 x 150 mg PETN/d vorzuziehen.

Schlüsselwörter: PETN, Pentaerythryltetranitrat, Dosierung, Nitrattoleranz, koronare Herzkrankheit, Belastungstoleranz

Summary

The medical treatment of coronary artery disease with organic nitrates aims to substitute endothelial derived relaxing factor (EDRF = NO). Most nitrates, however, induce rapidly nitrate tolerance, depending on dosing and formulation. PETN has first been used medically in 1943 and was the only long-acting nitrate available in former East-Germany. In the present study, the efficacy of 150 mg PETN per day – either once daily or administered in three doses – for 14 days was evaluated. 95 patients with proven or a high likelihood of CAD were enrolled in this double-blind, placebo-controlled study.

On the 1st treatment day, 150 mg o.d. increased the exercise duration as compared to baseline from 300.5±99.43 s by 60.3±56.1 s. After 50 mg t.i.d., the increase was 69.4±67.2 s (baseline: 299.5±102.6 s) and after placebo 60.7±55.7 s (baseline: 310.9±78.6 s). On the 14th treatment day, the increase over the baseline measu-

Die zur medikamentösen Behandlung der koronaren Herzkrankheit eingesetzten organischen Nitrovasodilatoren verfügen über ein einheitliches Wirkprinzip: Aus ihnen wird intrazellulär Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt. Dieses substituiert den bei endothelialer Dysfunktion bestehenden Mangel an endotheliale relaxierendem Faktor (EDRF), bei dem es sich chemisch ebenfalls um NO handelt [8]. Sowohl endogen gebildetes als auch exogen zugeführtes NO bewirkt eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur vorrangig im venösen Schenkel mit daraus resultierender Abnahme der kardialen Vorlast. Des Weiteren können sie in arteriellen Bezirken mit mangelnder endogener NO-Produktion, z.B. in stenotischen Arealen der Koronargefäße, lokal dilatierend wirken. Bei einigen Vertretern dieser Substanzklasse tritt auch eine globale Dilatation der arteriellen Strombahn einschließlich einer daraus resultierenden Abnahme des peripheren Widerstandes ein. Die therapeutische Wirkung resultiert somit aus einer hämodynamischen Entlastung, einer z.T. gesteigerten Koronardurchblutung und somit einer Verbesserung der Sauerstoffbilanz des Herzens.

Zwischen den einzelnen Wirkstoffen dieser Klasse bestehen zum Teil nennenswerte Unterschiede hinsichtlich des hämodynamischen Wirkprofils und der pharmakokinetischen Eigenschaften. Insbesondere zu Pentaerythryltetranitrat (PETN) wurden in

rements was 93.9 ± 110.8 s (1 x 150 mg), 102.6 ± 83.0 s (3 x 50 mg) and 85.0 ± 60.2 s (placebo), respectively. Hence, the superiority of an administration of 50 mg PETN t.i.d. over the placebo effect was demonstrated to be more pronounced than the administration of 150 mg o.d. Therefore, the administration of PETN 50 mg t.i.d. should be preferred over 150 mg once daily.

Keywords: PETN, pentaerythryltetranitrate, dosage, nitrate tolerance, coronary artery disease, exercise duration

der letzten Dekade Ergebnisse vorgelegt, die auf für die Therapie relevante Unterschiede hinweisen. So findet sich experimentell [6, 10] und klinisch [2] unter PETN bei einer Tagesdosis bis 300 mg, also oberhalb der maximalen Dosierungsempfehlung, auch bei Langzeitanwendung bislang kein Hinweis auf die Entstehung einer Nitrat-toleranz. Im Unterschied zu Glyceroltrinitrat (GTN) und Isosorbiddinitrat (ISDN) zeigt PETN ex vivo eine deutlich ausgeprägtere Relaxation in der venösen als in der arteriellen Strombahn, soweit letztere nicht von einer endothelialen Dysfunktion betroffen ist. In dieser präferentiell venösen Wirkung wird die Ursache für eine geringere Inzidenz von Nitratkopfschmerzen unter PETN gesehen.

PETN ist ein Mehrkomponenten-Nitrat, dessen 3 Metaboliten nacheinander im Organismus entstehen und sowohl den raschen Wirkeintritt als auch die substanzspezifische Langzeitwirkung erklären. So übertrifft das PE-Mononitrat mit einer Plasma-Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von ca. 10,3 Stunden bei weitem die Wirkdauer anderer langwirkender Nitrate wie z.B. IS-5-MN ($t_{1/2}$ ca. 4,5 Stunden.) [9].

Die daraus resultierende, lange Wirkdauer des Pentaerythrylmononitrats, verbunden mit einer dem ISMN vergleichbaren Wirkstärke am isolierten Gefäß, bildeten das Rationale für die hier vorgestellte Studie. In ihr wurde im Vergleich mit Plazebo untersucht, ob mit einer morgendlichen Gabe von 1 x 150 mg PETN eine Verlängerung der ergometrischen Belastungstoleranz erzielt werden kann, die mit der Wirkung einer Einnahme von dreimal täglich 50 mg vergleichbar ist. Dies würde die Behandlung eines KHK-Patienten mit einer einzelnen morgendlichen Dosis erlauben. Der Vorteil einer einmal täglichen Gabe von PETN gegenüber der bislang üblichen Verteilung der Tagesdosis auf 2–3 Einzelgaben wird vor allem in einer Verbesserung der Therapiezuverlässigkeit (Einnahmegenauigkeit) und in einem verbesserten Schutz der Privatsphäre vor allem berufstätiger Patienten (keine Medikamenteneinnahme am Arbeitsplatz) gesehen.

Patienten und Methodik

Die Studie wurde in einem dreiarmlig randomisierten, doppelblinden Parallelgruppendesign durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten erhielten entweder 1 x täglich 150 mg PETN, 3 x täglich 50 mg PETN oder Plazebo. Die Verblindung erfolgte mit der Double-Dummy-Technik, d. h., jeder Patient erhielt 4 Tabletten täglich, die den Wirkstoff entsprechend dem Randomisierungscode erhielten. In die Studie wurden 114 Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit seit 6 Monaten stabiler

Angina pectoris aufgenommen. Voraussetzung für die Teilnahme war die Erfüllung aller im Prüfplan definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 1). Die Patienten entstammten den 23 beteiligten Studienzentren in Deutschland (1 Zentrum) und Ungarn (22 Zentren).

Die Studie gliederte sich in eine 7- bis 8-tägige Screening- und Auswaschphase, zu deren Beginn eine eventuelle antianginöse Vormedikation abgesetzt und während der Plazebo verabreicht, die Ausgangsuntersuchung und ein Nitrat-Response-Test durchgeführt wurden. Als Nitratresponder galten Patienten, bei denen es nach Gabe von 2 Hüben GTN-Spray zu einer 20%igen Zunahme der ergometrischen Belastbarkeit gegenüber der Ausgangsuntersuchung kam. Daran schlossen sich eine 14-tägige Behandlungsphase mit der randomisierten Prüfmedikation und eine 7-tägige Nachbeobachtungsphase unter Standardtherapie an (Abb. 1).

Die Hauptzielvariable war die Zeit vom Beginn der Ergometrie (50 W initial + 25 W/2 min, kontinuierliche Steigerung) bis zu deren Abbruch aufgrund mäßiger Angina-pectoris-Beschwerden (»Time to peak 2«). Dies ist der international seitens der Arzneimittelzulassungsbehörden favorisierte Wirksamkeitsparameter für Ko-

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Männer und Frauen, 18–70 Jahre	Instabile Angina pectoris oder vasospastische Angina pectoris, kritische Koronarstenosen
Stabile Angina pectoris seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn	Herzinsuffizienz \geq NYHA III
Nitratresponder	Klinisch relevante Herzrhythmusstörungen
Vormedikation mit einer HWZ > 24 Stunden	Kardiomyopathie, hämodynamisch wirksames Klappenvitium, Aortenaneurysma
Schriftliche Einverständniserklärung	Behandlungspflichtige arterielle Hypertonie
Abbruch der Ausgangsergometrie wegen Angina pectoris	Cor pulmonale, primäre Lungenerkrankung
	Neurologische Erkrankungen
	Schwere Erkrankungen anderer Organsysteme
	Anämie
	Frauen mit unsicherer Kontrazeption, Schwangerschaft, Stillzeit
	Einnahme nicht erlaubter Medikamente*
	Vorausgegangene Herzoperation
	Kontraindikationen gegen organische Nitrate

* Unerlaubte Begleitmedikationen waren andere Nitrate, Antiarrhythmika, Antidepressiva, ACE-Hemmer, Diuretika, Kalziumantagonisten, Molsidomin, Vasodilatoren, Betarezeptorenblocker, Barbiturate, Phenothiazin, α -Methyldopa und Cimetidin. Diese Präparate mussten mindestens 4 Plasma-Halbwertszeiten vor der Eingangsuntersuchung abgesetzt sein. Die Einnahme von Glyceroltrinitrat als Spray oder Kapsel war bis zu 2 Stunden vor dem jeweiligen Untersuchungsbeginn erlaubt.

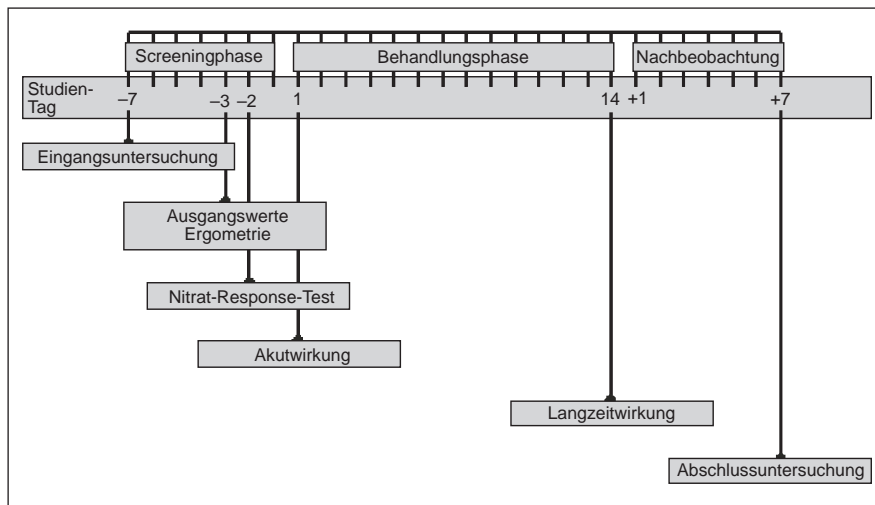


Abbildung 1: Ablaufschema der klinischen Prüfung. Die Screening- und die Nachbeobachtungsphase durften bei entsprechender Notwendigkeit um einen Tag verlängert werden. Bei Ungenauigkeit in der Medikamenteneinnahme war die einmalige Wiederholung der Akutmessung (Behandlungstag 1) gestattet. Ergometrien fanden an den Studientagen -3, -2, 1 und 14 statt. Während der Screeningphase erhielten die Patienten Plazebo als Wash-out-Medikation, während der Behandlungsphase Studienmedikation gemäß Randomisierung und während der Nachbeobachtungsphase die individuell verordnete Anschlusstherapie

ronartherapeutika [4, 5]. Übergeordnete Abbruchgründe waren zu berücksichtigen; es wurden jedoch nur Patienten einbezogen, welche die Ergometrie bei der Ausgangsuntersuchung tatsächlich aufgrund mäßiger Angina pectoris abbrachen. Die Ergometrie wurde an den Tagen -3 und -2 (Screeningphase) und den Tagen 1 und 14 (Behandlungsphase) durchgeführt. Sie erfolgte in den Nachmittagsstunden (14⁰⁰ – 17⁰⁰), um festzustellen, ob nach morgendlicher Einnahme von 150 mg PETN in diesem Zeitraum noch eine protrahierte Wirkung nachweisbar war. Lag die zeitliche Differenz des Beginns des Belastungs-EKGs zwischen Tag -3 und den nachfolgenden Visiten oberhalb von 90 Minuten, so wurde dies als relevante Prüfplanverletzung gewertet.

Weitere Zielvariablen waren die Zeit bis zum ersten Auftreten von Angina pectoris unter Ergometrie (»Time to peak 1«), die relative Häufigkeit einer ST-Streckensenkung $\geq 0,1$ mV, die Gesamtarbeit (»Total Work Load«) als Produkt von Leistung (Watt) und Belastungszeit (s), die Zahl der Therapieabbrüche wegen unerlaubter, kardiovaskulär wirksamer Begleitmedikation sowie die Anzahl der Patienten, die unter der Wirkung der Studienmedikation aufgrund mäßiger pektanginöser Beschwerden die Ergometrie abbrachen. Anhand eines Patienten-

tentagebuches wurden die Zahl und Intensität von Angina-pectoris-Anfälle pro Behandlungswoche sowie der Verbrauch an Kurzzeitnitraten ermittelt. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse nach Anzahl und Art bewertet. Die Einnahmезuverlässigkeit (Compliance) der Patienten wurde durch Zählen der Restmedikation überprüft.

Da während der Screeningphase alle und während der Behandlungsphase ein Drittel der Patienten Plazebo erhielten, wurde ein GTN-Spray (Nitragin®) ausgegeben. Die Patienten wurden darüber informiert, dass sie ihr Einverständnis zur Studienteilnahme jederzeit zurückziehen konnten, also auch bei intolerabler Angina pectoris.

Die Studie wurde von den für das jeweilige Prüfzentrum zuständigen Ethikkommissionen begutachtet. Die Planung, Durchführung und Qualitätssicherung erfolgten gemäß den Good Clinical Practice-Richtlinien der ICH.

Ergebnisse

Von den 114 randomisierten Patienten mussten 19 wegen relevanter Prüfplanabweichungen (nicht prüfplanmäßig durchgeführte Ergometrien,

Verletzung von Ausschlusskriterien) von der Per-protocol-Analyse ausgeschlossen werden. Bewertet wurden in der Gruppe PETN-150 (1 x tägl. 150 mg PETN) 34 Patienten, in der Gruppe PETN-50 (3 x tägl. 50 mg PETN) 33 Patienten und in der Plazebogruppe 28 Patienten.

Demographisch wichen die Gruppen in keinem der Parameter Geschlecht, Alter, Körpergröße und -gewicht signifikant voneinander ab. Ebensovienig waren Gruppenunterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauer vor Studieneinschluss nachweisbar (Tab. 2). Die Verteilung von anamnestisch erfassten Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol- und Koffeinkonsum), Familienanamnese, Vorerkrankungen und Operationen in der Vergangenheit war in allen 3 Behandlungsgruppen vergleichbar. 91,2 % der Gruppe PETN-150, 90,9 % der Gruppe PETN-50 und 92,9 % der Plazebogruppe waren bereits mindestens während der letzten 4 Wochen vor der Screeninguntersuchung antianginös behandelt worden.

Die Compliance belief sich auf 97 % der PETN-150-Patienten (Per-protocol-Analyse) zu Beginn der Behandlungsphase und auf 88 % bei deren Ende. In der PETN-50- und in der Plazebogruppe betrug die Compliance jeweils 100 % am ersten Behandlungstag und 85 % bzw. 86 % am 14. Tag. Sie lag damit innerhalb des laut Studien-Prüfplan zulässigen Bereichs.

Mit Ausnahme eines Patienten, der vor Beginn der Ergometrie am 14. Behandlungstag eine T-Negativierung aufwies, und zweier Studienabbrüche wegen technisch fehlerhaft aufgezeichneter EKGs führten alle eingeschlossenen Patienten die Studie bis zu ihrem prüfplangemäßen Abschluss durch. Anhand der zurückgegebenen Restmedikation ermittelt, betrug die Einnahmegenauigkeit in keiner der 3 Gruppen weniger als 85 %.

Die ergometrische Belastungsdauer lag bei der Ausgangsuntersuchung (Tag -3) in der Gruppe PETN-150 bei 300,5±99,4 s, in der Gruppe PETN-50 bei 299,5±102,6 s und in der Plazebogruppe bei 310,9±78,6 s. (Abb. 2A). Die Differenzen zwischen den Gruppen waren damit statistisch nicht signifikant.

Während des Nitrat-Response-Tests an Tag -2, 10 Minuten nach Verabreichung von 2 Hüben GTN-Spray, stieg die Belastungsdauer durchschnittlich um 39,1 % auf 418,1±110,2 s (PETN-

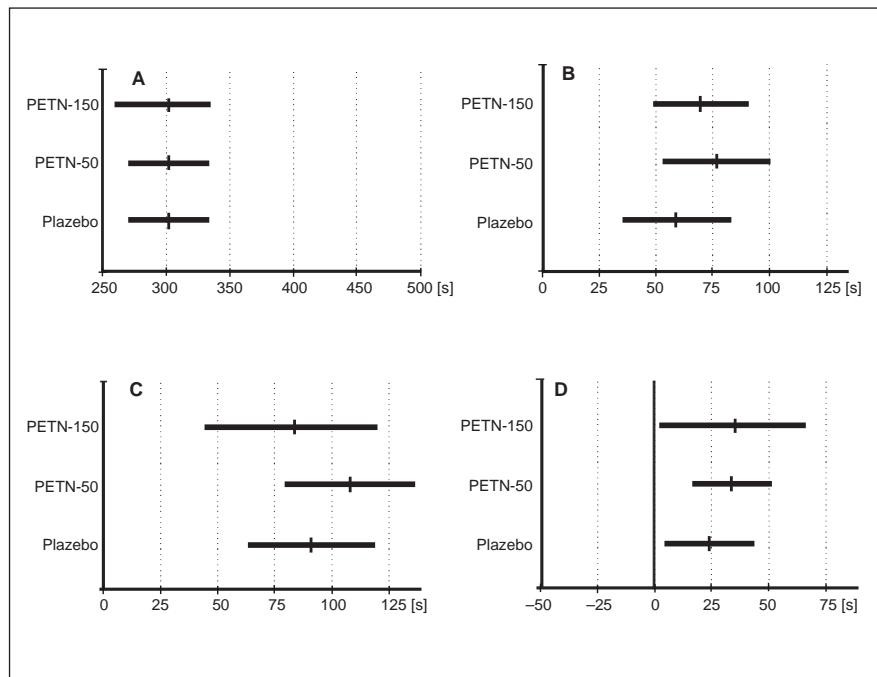


Abbildung 2: Ergometrische Belastungsdauer – Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle. A: Ausgangswerte (Screeningphase, Tag -3) B: Zunahme der Belastungsdauer am 1. Behandlungstag – Differenz zu A C: Zunahme der Belastungsdauer am 14. Behandlungstag – Differenz zu A D: Zunahme der Belastungsdauer vom 1. zum 14. Behandlungstag: Es kam im Verlauf der 14-tägigen Behandlung bei beiden Verabreichungsformen von PETN zu einer weiteren Erhöhung der Belastungsdauer und nicht, wie bei Nitrattoleranz zu erwarten wäre, zu einer Abnahme

Tabelle 2: Demographische Daten und vorbestehende Risikofaktoren der in die Auswertung einbezogenen Patienten und ihre Erkrankungsdauer. Dosierungsgruppen: PETN-150 = 1 x tgl. 150 mg; PETN-50 = 3 x tgl. 50 mg. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Zahl der Nennungen (Geschlecht, Risikofaktoren); p-Werte gemäß Fisher's exaktem Test (Geschlecht) bzw. ANOVA (sonstige demographische Daten)

	PETN-150 (n=34)	PETN-50 (n=33)	Plazebo (n=28)	p
Geschlecht				
– männlich	18	22	20	0,31
– weiblich	16	11	8	
Alter (Jahre)	56,3±9,5	58,1±9,6	54,1±7,9	0,24
Körpergröße (cm)	171,5±8,6	168,8±8,2	169,5±7,3	0,38
Gewicht (kg)	76,0±12,0	78,0±10,3	77,5±11,6	0,76
Erkrankungsdauer (Jahre)	5,1±5,0	4,4±4,5	5,0±4,9	0,81
Risikofaktoren				
– Raucher bei Studienbeginn	11	7	9	
– Raucher früher	9	10	10	
– Koffein	32	31	25	
Relevante Begleiterkrankungen				
– Hyperlipidämie	17	10	10	
– Diabetes mellitus	0	7	5	
– Atherosklerotische Erkrankungen (außer KHK)	1	2	1	
Familienanamnese positiv				
– Herzinfarkt	13	9	9	
– Schlaganfall	5	9	2	
– Bluthochdruck	2	3	5	
– Diabetes mellitus	5	7	5	
– Hyperlipidämie	6	8	8	

150), um 39,5 % auf 417,8±110,5 s (PETN-50) bzw. um 35,5 % auf 421,2±99,3 s (Plazebo) an.

Die Bestimmung der Akutwirkung von PETN erfolgte etwa 7–10 Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme in der Gruppe PETN-150 bzw. etwa 2–5 Stunden nach der zweiten (mittäglichen) Einnahme in der Gruppe PETN-50 am ersten Behandlungstag. Es ergab sich eine Zunahme der Belastungsdauer von 60,3±56,1 s (PETN-150), 69,4±67,2 s (PETN-50) bzw. 60,7±55,7 s (Plazebo) gegenüber der Ausgangsuntersuchung (Abb. 2B). Am letzten Tag der 14-tägigen Behandlungsperiode betrug die Zunahme der Belastungsdauer, bei gleichem zeitlichem Abstand zur letzten Medikamenteneinnahme, in der Gruppe PETN-150 93,9±110,8 s, in der Gruppe PETN-50 102,6±83,0 s und in der Plazebogruppe 85,0±60,2 s gegenüber der Ausgangsuntersuchung (Abb. 2C). In allen 3 Gruppen kam es zwischen dem ersten und dem letzten Behandlungstag im Mittel zu einer weiteren Zunahme der Belastungstoleranz, und zwar um 33,6±93,0 s (PETN-150), um 33,2±50,0 s (PETN-50) bzw. um 24,3±52,8 s (Plazebo) (Abb. 2D). Eine statistische Signifikanz im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung wurde zwischen PETN-150 und Plazebo nicht erreicht.

Die Einzelfallbetrachtung der Belastungszuwächse am ersten und 14. Behandlungstag hatte insbesondere für die Gruppe PETN-50 Relevanz. Die Auswertung ergab für diese Gruppe eine hohe und signifikante Korrelation zwischen der Akutwirkung und der chronischen Wirkung (Abb. 3).

Die Zeit zwischen dem Beginn der Ergometrie und dem ersten Auftreten (leichter) pektanginöser Beschwerden wurde als Begleitvariable bestimmt. Sowohl die Akutwirkung als auch die chronische Wirkung erreichten ein der Hauptzielvariable ähnliches Ausmaß. Am Ende der Behandlungsperiode war sie um 46,8 % (PETN-50), 30,5 % (PETN-150) bzw. 32,9 % (Plazebo) höher als zu deren Beginn (Tab. 3).

Der Anteil der Patienten mit ST-Streckensenkungen ≥0,1 mV während der Ergometrie reduzierte sich in beiden PETN-Gruppen; dies galt auch für die Plazebogruppe am ersten, nicht jedoch am 14. Behandlungstag, an dem die Plazebo-Patienten wieder das Ausgangsniveau erreichten (Tab. 3).

Die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle pro Woche nahm während der

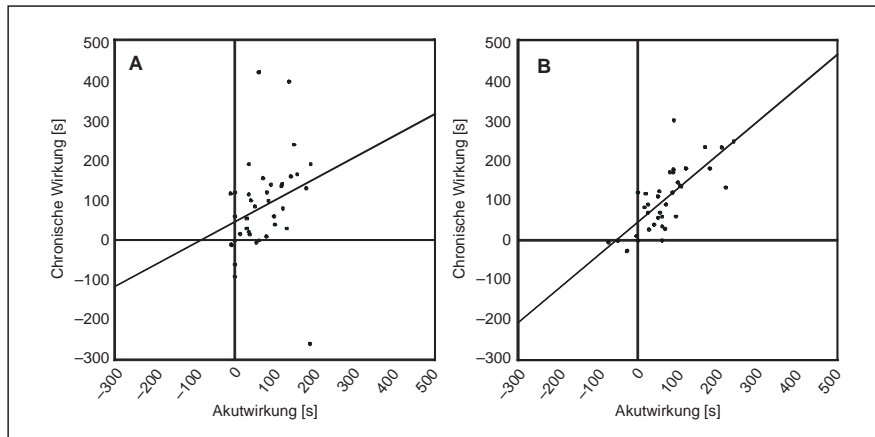


Abbildung 3: Korrelation zwischen der Akutwirkung (Differenz der Belastungsdauer am 1. Behandlungstag und dem Ausgangswert) und der chronischen Wirkung (Differenz 14. Behandlungstag - Ausgangswert) nach Behandlung mit:
 A: 1 x täglich 150 mg PETN; $r = 0,272$ (Pearson); $y = 0,537X + 45,2$
 B: 3 x täglich 50 mg PETN; $r = 0,752$ (Pearson); $y = 0,836X + 45,2$
 Aus dem Anstieg der Regressionsgeraden von 0,836 kann insbesondere für die 3 x tägliche Verabreichung geschlossen werden, dass es zu keiner nennenswerten Abschwächung der Nitratwirkung nach 14-tägiger Behandlung im Vergleich zur Akutwirkung kam

Tabelle 3: Begleitvariablen zur Wirksamkeit von PETN in Dosierungen von 1 x tägl. 150 mg (PETN-150), 3 x tägl. 50 mg (PETN-50) bzw. Plazebo

	PETN-150	PETN-50	Plazebo
Zeit bis zum ersten Auftreten pektanginöser Beschwerden (s)			
- Ausgangswert	263,0±113,8	247,8±116,2	267,5±93,9
- Akutwirkung (1. Behandlungstag)	323,1±133,9	327,1±132,1	332,9±104,7
- Chronische Wirkung (14. Behandlungstag)	343,2±145,3	363,7±128,0	355,5±99,9
Relative Häufigkeit von ST-Streckensenkungen ≥ 0,1 mV (%)			
- Ausgangswert	61,8	66,7	60,7
- Akutwirkung (1. Behandlungstag)	50,0	60,6	50,0
- Chronische Wirkung (14. Behandlungstag)	47,1	57,6	60,7
Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle pro Woche (Mittelwert; 95 %-CI)			
- Screeningphase	4,2 (2,1-6,3)	3,8 (1,8-5,9)	2,7 (1,6-3,8)
- Behandlungsphase	1,8 (0,9-2,7)	3,1 (-0,2-6,4)	1,5 (0,8-2,2)
Verbrauch an Kurzzeitnitrat (Hübe/Kapseln) pro Woche (Mittelwert; 95 %-CI)			
- Screeningphase	5,0 (2,5-7,6)	4,5 (1,6-7,3)	3,1 (1,2-5,1)
- Behandlungsphase	2,4 (0,9-3,8)	3,3 (-0,1-6,7)	1,7 (0,7-2,7)

Behandlungsperiode in allen 3 Gruppen gegenüber der Screening-Periode ab. Die mittlere Intensität des einzelnen Anfalls blieb jedoch allgemein unverändert. Der Gebrauch von Kurzzeitnitraten (Hübe/Kapseln pro Woche) erfolgte analog der Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle (Tab. 3). Bei der Ausgangsuntersuchung erreichten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien alle in die Auswertung einbezogenen Patienten den Zustand mäßiger pektanginöser Beschwerden. Bei den nachfolgenden Untersuchungen sank der Anteil de-

rer, die die Ergometrie aufgrund moderater Angina abbrechen, zugunsten anderer Abbruchgründe (Ausbelastung, muskuläre Erschöpfung, Dyspnoe, übermäßiger Blutdruckanstieg). Als unerwünschte Ereignisse wurde aus jeder Dosierungsgruppe ein Fall von passageren Kopfschmerzen berichtet. Darüber hinaus trat in der Gruppe PETN-50 in einem Fall Flush über 10 Minuten und bei einem Patienten ein Kreatininanstieg auf. Bei einem Patienten der Plazebogruppe wurde eine spontane, reversible T-Negativierung beobachtet.

Diskussion

Pentaerythryltetranitrat (PETN) zählt zu der Gruppe der organischen Nitrate. Es wurde erstmals 1943 zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit eingesetzt und fand seitdem, wenngleich in begrenztem Umfang, weltweit Verwendung. In der ehemaligen DDR war es das einzige zur Verfügung stehende Langzeitnitrat.

Pharmakodynamisch gleicht es anderen Nitraten, indem es vasodilatatorisch wirksames Stickstoffmonoxid (NO) freisetzt. Jedoch gibt es insofern Unterschiede zu den übrigen Vertretern dieser Substanzklasse, als neuen, experimentellen und klinischen Ergebnissen zufolge Kopfschmerzen [11] oder Nitrattoleranz [2, 6] nicht in relevantem Maße auftreten. Als ein hauptsächliches Charakteristikum von PETN wird die Tatsache gewertet, dass im Unterschied zu sonstigen organischen Nitraten [12, 14] auch bei dreimal täglicher Gabe im therapeutischen Dosisbereich (bis 240 mg/die) und darüber hinaus keine Nitrattoleranz auftritt [1, 2, 3, 7]. Eine Tachyphylaxie wurde bislang erst bei Tagesdosen jenseits von 300 mg beobachtet. Überdies besitzt PETN pharmakokinetische Besonderheiten im Sinne einer moderaten Resorption über einen Zeitraum von mehreren Stunden und der sukzessiven, stufenweisen Freisetzung von NO aus seinen 4 Nitratresten.

In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pentaerythryltetranitrat in Dosierungen von einmal täglich 150 mg und dreimal täglich 50 mg im Vergleich mit Plazebo bei Patienten mit stabiler Angina pectoris untersucht. Zielsetzung der Studie war die Feststellung, ob eine einmal tägliche Gabe von 150 mg PETN einer Aufteilung derselben Wirkstoffmenge auf 3 Gaben annähernd therapeutisch äquivalent ist. Ferner sollte anhand der generierten Daten überprüft werden, ob die dreimal tägliche Gabe von PETN zu einer Nitrattoleranz führt. Bekanntermaßen resultiert bei anderen organischen Nitraten aus deren kontinuierlicher Anwendung eine Wirkungsabschwächung, was zur Einhaltung nächtlicher Nitratpausen (diskontinuierliches Dosierungsschema) zwingt.

Die Vergleichbarkeit unserer Behandlungsgruppen war hinsichtlich der demographischen und anamnestischen Daten und der Ausgangswerte der

Zielvariablen gegeben. Der gesundheitliche Zustand blieb über den Studienverlauf hinweg konstant.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren darauf ausgerichtet, ein homogenes Patientengut in die Studie einzu beziehen. Eine gewisse Einschränkung der Repräsentativität könnte darin gelegen haben, dass behandlungspflichtige Hypertoniker konsequent ausgeschlossen wurden. Dies wurde jedoch bewusst in Kauf genommen, um Interaktionen mit einer – nicht ohne weiteres absetzbaren – antihypertensiven Therapie zu vermeiden.

In der Ergometrie zeigten sich in den 3 Behandlungsgruppen Verlängerungen in den Zeiten bis zum Abbruch zwischen 60 und 103 s. Die Verlängerung der Belastungsdauer war in der Plazebogruppe unerwartet ausgeprägt. Den wahrscheinlich überwiegenden Teil dieser Plazebowirkung machte ein Trainingseffekt aus, der sich durch die während des dreiwöchigen Betrachtungszeitraumes viermal wiederholte Ergometrie einstellte. Dieser Umstand erschwert bekanntermaßen den Wirksamkeitsnachweis für Koronartherapeutika, der sich nichtsdestoweniger für die Gruppe PETN-50 abzeichnete. Entsprechendes gilt für die Zeit bis zum ersten Auftreten pektanginöser Symptome.

Die unterschiedliche Wirksamkeit der beiden untersuchten Dosierungsschemata erlaubte die Vermutung, dass die Fraktionierung der gewählten Dosis von 1 x 150 mg auf drei tägliche Verabreichungen der morgendlichen Einmalgabe überlegen ist. Diese Auffassung bezieht sich allerdings nur auf die derzeit verwendete galenische Formulierung. Neuere Zubereitungen würden möglicherweise eine protharrhierte Wirkung erzielen.

Die Zahl der Angina-pectoris-Attacken pro Woche nahm in allen 3 Gruppen im Studienverlauf ab. Die nur gering ausgeprägte mittlere Reduktion der Angina-Anfälle in der Gruppe PETN-50 war im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass ein einzelner Patient eine massive Zunahme der Angina-Häufigkeit von 25/Woche auf 53/Woche hatte. Bei in der Ausgangsuntersuchung bei allen Patienten aufgetretener Angina pectoris (Einschlusskriterium) erreichten deutlich mehr Patienten unter PETN die physische Grenzleistung bzw. den Zustand muskulärer Erschöpfung als unter Plazebo.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse lag bei etwa 5 % und verteilte sich gleichmäßig auf alle Behandlungsgruppen. Insbesondere das seltene – von Plazebo nicht signifikant verschiedene – Auftreten von Kopfschmerzen unter PETN deckt sich mit den Ergebnissen anderer klinischer Studien [11].

In der vorliegenden Studie kam es zwar in allen Gruppen, einschließlich der Plazebogruppe, zu einer weiteren Zunahme der Belastungstoleranz während der Behandlungsphase. Diese war jedoch in beiden PETN-Gruppen deutlich ausgeprägter als unter Plazebo (Abb. 2B). Insofern handelt es sich im Falle von PETN nicht lediglich um einen weiteren Trainingseffekt. Im Gegenteil wäre bei Auftreten einer Nitratintoleranz zu fordern, dass die Zunahme der Belastungstoleranz durch die Tachyphylaxie deutlich schwächer verläuft oder es gar zu einer Abnahme kommt, wie dies z.B. bei ISDN [12, 13] oder Molsidomin [16] nachweisbar ist.

Unterstützung erfährt diese Auffassung bei genauerer Betrachtung der Einzelfälle der Gruppe PETN-50 (Abb. 3). Bei einer Regressionsgerade mit einem Anstieg von 0,836 kam es zu keiner klinisch relevanten Attenuierung der Nitratwirkung über den Behandlungszeitraum. Somit konnte in dieser Studie erstmals kontrolliert gezeigt werden, dass eine Wirkungsabschwächung bei dreimal täglicher Einnahme von 50 mg PETN nicht auftritt (Abb. 3 B). □

Literatur

- 1 Assmann J, Dück KD. Untersuchung zum Langzeiteffekt verschiedener Nitrats bei ischämischer Herzkrankheit und latenter Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 1989; 78 (Suppl 2): 68-71
- 2 Dück KD, Richard F. Langzeitnitrattherapie bei koronarer Herzkrankheit – Wirkungsverlust durch Toleranzentwicklung? *Z ges Inn Med* 1990; 45: 736-741
- 3 Engelmann I, Gottschild D. Zum hämodynamischen Wirkungsprofil von Pentaerythryltetranitrat. *Z ges Inn Med* 1981; 36: 244-246
- 4 EMEA Efficacy Working Party. Note for guidance on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris. CPMP/EWP/234/95, 20 Nov 1996
- 5 FDA CDER. Clinical Medical Draft Guidance: Clinical evaluation of anti-anginal drugs. Issued date 01/01/1989
- 6 Fink B, Bassenge E. Unexpected, tolerance-devoid vasomotor and platelet actions of pentaerythryl tetranitrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 831-836
- 7 Hentschel H, Hausteil KO. Zur biologischen Wirksamkeit von Pentaerythryltetranitrat und seiner Verfügbarkeit aus Pentalong-Tabletten. *Z klin Med* 1985; 40: 905-907
- 8 Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chadhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from arteries and veins is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9269
- 9 Luckow V, Michaelis K, Hiebl R. Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Pentaerythryltetranitrat und seinen Metaboliten. In: Schneider HT, Stalleicken D (Hrsg). Pentaerythryltetranitrat – Beiträge zum klinischen und pharmakologischen Status. Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1995: 15-22
- 10 Noack E, Kojda G. Pentaerythryltetranitrat – Gesichertes und Neues zur Pharmakologie eines Langzeitnitrats. Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1994
- 11 Pfaffenrath V, de la Motte S, Harrison F, Rühning C. Wirkungen von Pentaerythryltetranitrat, Isosorbidmononitrat und Plazebo auf den Kopfschmerz und auf die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit gesunder Probanden. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1998; 48: 646-650
- 12 Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: S35-S51
- 13 Silber S, Krause KH, Garner C, Theisen K, Jahrmärker H. 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 Kardiol* 1983; 72(Suppl 3): 211-217
- 14 Silber S, Vogler AC, Krause KH, Vogel M, Theisen K. Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Am J Med* 1987; 83: 860-870
- 15 Silber S, Vogler AC, Spiegelsberger F, Vogel M, Theisen K. Antiischemic effects of a newly developed capsule containing 120 mg isosorbide dinitrate in sustained release form. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1352-1353
- 16 Wagner F, Gohlke-Bärwolf C, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991; 12: 994-999

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber
Kardiologische Praxis und Praxisklinik
Am Isarkanal 36
81379 München
E-Mail: silber@med.de