



Wissenschaftliche und klinische Perspektiven einer modernen Nitrat-Therapie

Referentenabstracts



Der Stellenwert von PETN im Rahmen des Disease Management Programm (DMP) bei KHK

Prof. Dr. Sigmund Silber, München

- Disease Management Programme (DMP) sind vom Gesetzgeber vorgeschrieben.
- Durch Bindung an den Risikostrukturausgleich sind DMP für einige Krankenkassen von essentieller Bedeutung – für andere dagegen nachteilig.
- Patienten profitieren einerseits vom DMP, andererseits müssen sie sich mit der Weitergabe ihrer Daten einverstanden erklären.
- Die Ärzteschaft ist in Ihrer Meinung zu den DMP's gespalten.
- Das „Bayern-Modell“ des DMP-KHK bietet die Möglichkeit, die KHK-Patienten optimal medikamentös zu versorgen, da den Vertragsärzten bei evtl. Budgetüberschreitung kein Regress droht.
- Den Nitraten kommt hierbei eine besondere Rolle zu, da vor allem am Rückgang der Angina pectoris der Erfolg des DMP-KHK gemessen wird.
- Es sollte ein Nitrat verwendet werden, welches die Angina pectoris reduziert – ohne gleichzeitig eine endotheliale Dysfunktion auszulösen.
- PETN führt nicht zu oxydativem Stress, hemmt daher seine eigene Biotransformation nicht und führt daher nicht zur Nitratoleranz.
- PETN sollte das Nitrat der Wahl sein, um den Erfolg eines DMP-KHK zu sichern (Reduktion der Angina pectoris bei 60% der Patienten mit Angina pectoris).



Polypragmasie, Chancen und Risiken einer modernen kardiovaskulären Therapie

Prof. Dr. Thomas Meinertz, Hamburg

Zum einen bedeutet die Einnahme vieler Tabletten täglich für die Mehrzahl der Patienten eine erhebliche emotionale Belastung und ist meist mit einer Aversion gegen die Einnahme einer „halben Apotheke“ verbunden. Dies trägt, wie man weiß, zu einer mangelnden Einnahmetreue des Patienten bei. Ebenso wichtig ist die Frage nach möglichen Schäden durch eine Addition von Nebenwirkungen bzw. durch ungünstige Effekte, die durch Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten bedingt sind. Es gibt also eine „Obergrenze“ in der Zahl der Medikamente, die täglich eingenommen werden kann!

Gerade bei alten und multimorbiden Patienten ist es ratsam, sich in der Pharmakotherapie zu beschränken und in erster Linie die Symptome, wie z.B. Angina pectoris, zu behandeln, um Lebensqualität zu erhalten.

Lässt sich Polypharmakotherapie auf ein vernünftiges Maß reduzieren? Entscheidend ist die Beantwortung der Frage, welche Medikamente vom Patienten am dringlichsten

benötigt werden und welche eventuell trotz ihrer Wirksamkeit doch entbehrlich sind. Gerade bei polymorbiden Patienten ist eine derartige Beschränkung der Gesamtzahl der Medikamente bzw. Tabletten erforderlich und bedeutet durchaus manchmal den Verzicht auf wirksame Pharmaka. Wichtig ist es dabei, den Patienten insgesamt zu sehen und nicht nur die fachspezifische Medikation (Kardiologe, Diabetologe, Nephrologe, Pulmonologe) zu berücksichtigen.

In den letzten beiden Jahren ist die Pharmakotherapie zahlreicher kardiovaskulärer Krankheitsbilder in kontrollierten multizentrischen Studien überprüft worden. Dies an großen Patientenzahlen, in denen bestimmte pharmakotherapeutische Prinzipien für verschiedene Substanzen bzw. Substanzengruppen untersucht wurden (z.B. Betarezeptorenblocker, ACE-Hinhibitoren, AT1-Inhibitoren, CSE-Inhibitoren, Aldosteron-Antagonisten, Clopidogrel, orale Antikoagulanzen, niedermolekulare Heparine, Thrombozyteninhibitoren und andere). Diese Studien haben für zahlreiche Medikamente bzw. Therapieprinzipien eindeutige Beweise für deren Wirksamkeit verbracht. Angesichts dieser Beweissituation gerät der behandelnde Arzt in ein Dilemma: Ist er gezwungen sämtliche Medikamente, deren Nutzen eindeutig bei einem Krankheitsbild nachgewiesen ist, einzusetzen, oder bringt diese Polypharmakotherapie neben dem theoretischen Nutzen auch Nachteile und Risiken für den Patienten. Im speziellen, wie groß muss der Nutzen des Medikamentes sein um in „jedem Fall“ eingesetzt zu werden?



Inhibition und Protektion der mitochondrialen Aldehyddehydrogenase als mögliche Erklärung für unterschiedliche Toleranz-Phänomene bei der Nitroglycerin und Pentaerythryltetranitrat in vivo und in vitro Behandlung

Dr. Andreas Daiber, Hamburg

Die mitochondriale Aldehyddehydrogenase (ALDH-2) stellt einen Bio-Aktivierungsweg für Nitroglycerin (GTN) dar (Chen et al 2002, Sydow et al 2004, De La Lande et al 2004 und Zhang et al 2004). Bei der ALDH-2 handelt es sich um ein Oxidations-sensitives Enzym, das unter Oxidativen Stress Bedingungen inaktiviert werden kann. In einer aktuellen Studie wurde untersucht, inwieweit die Bildung reaktiver Spezies in Mitochondrien mit einer Inaktivierung der ALDH-2 Dehydrogenase und Esterase Aktivität korreliert. Weiterhin wurde untersucht, ob die ALDH-2 Inhibition mit einer Nitrat Toleranz Entwicklung einhergeht.

Zu diesem Zweck wurden verschiedene organische Nitrate mit einer (ISMN, PEMN), zwei (ISDN, PEDN), drei (GTN, PETriN) und vier (PETN) –ONO₂ Gruppen getestet. Das vasodilatatorische Potential der Nitrate wurde ex vivo anhand von Organbad-Relaxations-Studien an Rattenaorten untersucht und ihre Fähigkeit die lösliche Guanylat Zykklase (sGC) zu aktivieren (cGMP Spiegel) sowie die cGMP-abhängige Kinase (cGK-I) zu aktivieren (P-VASP). Weiterhin wurde die Wirkung der Nitrate auf die mitochondriale Bildung von reaktiven Spezies untersucht und ob eine Erhöhung dieser reaktiven Spezies zu einer Inakti-

vierung der mtALDH führt.

Unsere Befunde zeigen, dass lediglich die hoch-reaktiven Nitrate PETN, GTN und PETriN von der ALDH-2 bio-akti-

viert werden, wohingegen ISMN, PEMN, ISDN und PEDN durch andere Systeme biotransformiert werden.

Für PETN wurde weder in vitro noch in vivo

eine Toleranz-Entwicklung beobachtet.

Eine mögliche Erklärung für die ausbleibende Toleranz könnte die fehlende Inaktivierung der ALDH-2 Esterase Aktivität durch PETN sein.

Oxidativer Stress ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der Nitrat-Toleranz



Differentialtherapeutischer Einsatz von organischen Nitraten

Prof. Dr. Thomas Münzel, Mainz

Organische Nitrate (z.B. Nitroglycerin, GTN) finden breite Anwendung bei der Behandlung von

kardiovaskulären Erkrankungen wie der stabilen, der instabilen Angina pectoris und der akuten bzw. chronischen Herzinsuffizienz (insbesondere in Kombination mit Hydralazin) eingesetzt. Ihre chronische Anwendung ist jedoch aufgrund der raschen Entwicklung der Nitrattoleranz sowie der Kreuz-Toleranz limitiert. Erhöhte Spiegel von reaktiven Sauerstoffspezies (z.B. Radikale) sowie eine gestörte Biotransformation von GTN durch die mitochondriale Aldehyddehydrogenase (ALDH-2) könnten an der Entstehung der Toleranz beteiligt sein. 1) Interaktion oxidativer Stress und verminderte GTN Biotransformation: Kürzlich konnten wir nachweisen, dass beide Konzepte der Nitrattoleranz, oxidativer Stress bzw. verminderte Biotransformation organischer Nitrate durchaus verknüpft sein können. Die in vivo Therapie mit GTN steigerte drastisch die L-012 verstärkte Chemilumineszenz in Gefäßen GTN-behandelter Ratten und führte gleichzeitig

zu einer Inhibition der vaskulären ALDH Aktivität. Gleichzeitig konnten wir einer vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies in Mitochondrien isoliert aus dem Herzen nachweisen, verbunden mit einer verminderten Aktivität des GTN metabolisierenden Enzyms, der mitochondrialen ALDH. Die Gabe von Peroxynitritquenchern wie z.B. Harnsäure und Ebselen, reduzierten drastisch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies in vitro und schützte gleichzeitig die

Inaktivierung der ALDH durch die reaktiven Sauerstoffspezies. Entsprechend konnte eine Toleranzentwicklung bzw. die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion drastisch reduziert werden. Interessanterweise wird durch die chronische Gabe von PETN keine Toleranz ausgelöst, was möglicherweise auf eine vermehrte Expression von antioxidativen Enzymsystemen und damit einer drastisch geringeren Inaktivierung der ALDH-2 zurückzuführen ist.

2) Kürzlich wurde die A-HEFT Studie (Gabe der Kombination von ISDN und Hydralazin) aufgrund einer drastischen Verbesserung der Prognose bei Afro-

amerikanischen Patienten gestoppt. Tierexperimentelle und auch klinische Daten bestätigen die positiven Interaktion zwischen Hydralazin und organischen Nitraten dahingehend, dass Hydralazin eine Toleranz- bzw. Kreuztoleranzentwicklung komplett verhindern konnte. In vitro Untersuchungen belegen, dass dies möglicherweise auf antioxidative Effekte von Hydralazin zurückzuführen ist. Hydralazin führt dosisabhängig zu einer Reduktion der L-012 gesteigerten

Chemilumineszenz induziert durch Peroxynitrit (SIN-1) und Superoxid (X/XO). Gleichzeitig wird eine Oxidation der ALDH-2 verhindert. Wir postulieren daher, dass die Kombination von

Hydralazin und ISDN den Verlauf der Herzinsuffizienz aufgrund von ausgeprägten Radikalfängereigenschaften von Hydralazin positiv beeinflussen kann. Schlussfolgerungen: PETN stellt möglicherweise eine wichtige Alternative zum GTN in der Behandlung der stabilen bzw. instabilen AP Symptomatik dar und organische Nitrate wie das ISDN in Kombination mit Hydralazin stellen eine wirkungsvolle zusätzliche Therapie zur klassischen Herzinsuffizienztherapie dar.

Die fehlende Toleranzentwicklung unter PETN ist möglicherweise auf eine vermehrte Expression von antioxidativen Enzymsystemen und eine geringere Inaktivierung der ALDH-2 zurückzuführen

Comparison of the clinical efficacy of two doses of pentaerythritol tetranitrate in patients with stable angina

Marek Kosmicki MD, PhD, Warschau



Aim of study: During the past ten years numerous experimental and clinical trial results have been published on the effectiveness and lack of tolerance following administration of high doses of pentaerythritol tetranitrate (PETN) in patients with stable angina. The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of two doses of PETN: 100 mg (PETN-100) and 30 mg (PETN-30), after a single dose and in long-term therapy.

Material and methods: The study group comprised 30 patients (pts), including 27 men, aged 60.8 ± 8.2 years with proven stable angina. The randomized, double-blind study, in comparison with placebo (P) and sublingual nitroglycerin 0.5 mg (N), comprised patients who

received PETN-100 or PETN-30, once daily, during two, 2-week intervals, following cross-over after the I stage of treatment. Clinical evaluation of both PETN doses was based upon exercise tests on a treadmill (ET), performed prior to, as well as 3 and 6 hours following the administration of investigated drugs, after the first dose, and after two weeks of treatment. Anginal pain and nitroglycerin consumption were also noted in a patient diary. In order to standardize the effect of PETN in comparison to N, we performed two ETs during the initial visit: first after oral placebo ingestion and then after 3 hours (5 minutes after sublingual N administration).

Results: Both 3 and 6 hours after single or during chronic PETN-100 administration, the following ET parameters significantly increased in comparison to placebo: total walking time (WTT) by 14.4 to 18.0%; walking time to angina (WTA) by 24.5 to 28.4%, as well as walking time to ischemia (WTI) by 31.3 to 37.6%

($p < 0.0001$). Clinical improvement after the administration of PETN-100 was additionally confirmed by the absence of angina during all ETs in three patients, and in selected ETs in five patients (26.7%). Increase in walking time 6 hours after PETN-100 administration amounted

**PETN
erhöht die Belastungsdauer
und reduziert
Angina pectoris-Anfälle
- ohne Toleranzentwicklung in
der Langzeittherapie**

to 90% of peak N efficacy, considering WTT and WTA, as well as nearly 80%, considering WTI. The number of anginal episodes, as well as consumption of nitroglycerin, were

also significantly reduced during PETN-100 treatment. During long-term PETN-30 administration we observed a slight exercise tolerance improvement, limited to three hours after drug ingestion.

Conclusions: Comparative investigations demonstrated the high efficacy of PETN-100 tablets, considering exercise tolerance improvement, decrease of anginal pain episodes, and nitroglycerin consumption during chronic administration in patients with stable angina. However, the efficacy of PETN-30 was insufficient.



Therapeutischer Nutzen von PETN: Biometrische Bewertung

Prof. Dr. Walter Lehmacher, Köln

chen die TEC-Mittelwerte am Ende einer zwölf-wöchigen Behandlung mit ISDN nahezu dem Ausgangswert. Bei den Ergebnissen des „Valid Cases

Geprüft wurde die Wirksamkeit von Pentalong® (PETN) in einer doppelblinden, randomisierten vergleichenden Untersuchung.

Im parallelen Gruppenvergleich wurde PETN mit Isosorbiddinitrat (ISDN) verglichen. Das Hauptzielkriterium dieser Studie war die Veränderung der Belastungskapazität (TEC) nach 12 Behandlungswochen. Eine mögliche Unterlegenheit von PETN gegenüber ISDN sollte mittels statistischer Tests ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse des „Full Analysis Sets“ zeigen einen Anstieg des TEC-Mittelwertes nach sechs und zwölf Wochen Behandlung mit PETN. Dagegen entspra-



sets“ konnte sogar nach 12 Behandlungswochen ein statistisch signifikanter Vorteil von PETN gegenüber ISDN festgestellt werden.

Insbesondere bei den schwerer kranken Patienten (der Patientengruppe mit einem TEC-Ausgangswert unterhalb des median $< 513.75 \text{ W} \times \text{min}$) wurden signifikante Behandlungsunterschiede mit einem Vorteil für PETN beobachtet. Dieses wurde zusätzlich durch die Beobachtung einer höheren „Responder Rate“ unter Behandlung mit PETN bestätigt.

Subgruppen-Analysen zeigten, dass die Wirksamkeit von ISDN und PETN auch von der Begleittherapie beeinflusst wird. Die Wirksamkeit von PETN war z.B. bei Patienten mit ACE-Inhibitoren als Begleitmedikation und bei Patienten mit ACE-Inhibitoren als Begleitmedikation und einem gleichzeitig geringen TEC-Ausgangswert (unterhalb des Medianwertes) besonders ausgeprägt. In beiden Patientengruppen war ein signifikanter Anstieg der TEC-Werte zu beobachten und „Responder Raten“ von über 50% wurden erreicht. Der hier beobachtete

Anstieg der TEC-Werte nach sechs und zwölf Wochen Behandlung lässt auf eine vorteilhafte therapeutische Wechselwirkung zwischen PETN und ACE-Inhibitoren schließen. Bei Behandlung mit ISDN konnte in diesen Patientengruppen kein vergleichbarer Effekt beobachtet werden. Die Wirkung von ISDN und PETN konnte daher auf unterschiedlichen Wirkmechanismen basieren.

Die Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen pro Woche und die Menge an

benötigter GTN-Notfallmedikation pro Woche nahm in beiden Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie ab. Dabei war PETN wiederum leicht im Vorteil gegenüber ISDN.

Bezüglich der Sicherheitskriterien wurden keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt. Insgesamt wurden in beiden Behandlungsgruppen nur sehr wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder nicht schwerwiegende

unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die in einem möglichen direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, beobachtet.



PETN schützt Endothelzellen vor reaktiven Sauerstoffspezies – Mediatorfunktion von Stressgenen

Prof. Dr. Henning Schröder, Halle/Saale

Studien der vergangenen Jahre haben ergeben, dass PETN

und PETriN potente Aktivator der Ferritin-Expression in Endothelzellen sind (Oberle et al. 1999). Dieses Protein hat eine antioxidative und zellprotektive Funktion. Darüber hinaus verhindert es oxidativ verursachte Endothelläsionen und entfaltet damit eine antiatherogene Wirkung (Balla et al. 1992; Pang et al. 1995; Oberle et al. 1998). Die Induktion von Ferritin geht in vielen Fällen mit einer gesteigerten Expression der Hämoxygenase-1 (HO-1) einher (Platt und Nath 1998; Otterbein und Choi 2000). Bilirubin und Carbonmonoxid (CO) sind funktionell bedeutsame Produkte der HO-1, die zellprotektive, antioxidative und (im Falle von CO) vasodilatatorische Effekte vermitteln (Maines 1997; Polte et al. 2000; Otterbein et al. 2000). Daher gilt neben dem Ferritin auch die HO-1 als potentielle Zielstruktur bei der Entwicklung von Therapiekonzepten für die Atherosklerose. Ob die HO-1 auch eine therapeutisch relevante Zielstruktur von PETN ist, war die zentrale Fragestellung dieser Untersuchung.

Der aktive PETN-Metabolit PETriN stimulierte sowohl die endotheliale Expression der HO-1 als auch die Bildung der HO-1-Metaboliten Bilirubin und CO. Nach Vorbehandlung mit PPETN oder

PETriN war die Sensibilität der Endothelzellen gegenüber oxidativem Stress deutlich herabgesetzt bzw. die Anzahl überlebender Zellen entsprechend erhöht. Auch die endotheltoxischen Effekte des atherogenen Cytokins Tumornekrosefaktor-alpha wurden unter diesen Bedingungen gehemmt. Eine direkte Messung der gebildeten Sauerstoffradikale zeigte, dass PETN-behandelte Endothelzellen deutlich weniger reaktive Sauerstoffspezies generieren. Diese Effekte waren spezifisch für PETN/PETriN und wurden nicht in Gegenwart anderer Langzeitnitate (z. B. Isosorbiddinitrat) beobachtet. Inkubation der Endothelzellen mit

physiologischen Konzentrationen des HO-1-Metaboliten Bilirubin erhöhte die Resistenz gegenüber oxidativen Stressoren in einer dem PETN vergleichbaren Weise (Oberle et al. 2003). Für eine Mediatorfunktion der HO-1 spricht auch der Befund, dass sich die antioxidative Wirkung von PETN durch den HO-1-Inhibitor SnPP aufheben lässt.

Die Stimulation der der Bilirubinbildung durch PETN ist von besonderer Bedeutung, da Bilirubin nach neuesten klinischen Befunden eine Rolle als Marker und Mediator vasoprotektiver Wirkungen zukommt. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Bilirubinspiegeln im oberen Referenzbereich („high normal values“) ein geringeres kardiovaskuläres

Risiko aufweisen und die Häufigkeit koronarer Erkrankungen bei niedrigen Bilirubin-Werten zunimmt (Hopkins et al. 1996; Schwertner et al. 1994).

Eine verringerte Inzidenz von koronarer Herzkrankheit findet sich auch bei Patienten, die an Gilbert's Disease (M. Meulengracht) erkrankt sind (Vitek et al. 2002). Hier kommt es als Folge einer verminderten Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase zur vermehrten, meist

asymptomatischen Akkumulation von indirektem (unkonjugiertem) Bilirubin im Serum.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass PETN und sein Metabolit

Die endothelprotektive Wirkung von PETN beruht auf der Aktivierung antioxidativer und zytoprotektiver Stoffwechselwege

PETriN die Expression endogener antioxidativer Stoffwechselwege stimulieren. Als funktionelle Konsequenz dieser genomischen Wirkung kommt es zur Hemmung der vaskulären Radikalbildung. Darüber hinaus steigert PETN über diese Signalwege die Resistenz des Endothels gegenüber oxidativem Stress und atherogenen Faktoren wie Tumornekrosefaktor-alpha. Die Induktion von Ferritin und der HO-1 sowie die vermehrte Bildung von Bilirubin und CO könnten das spezifische antiatherogene und antioxidative Wirkprofil von PETN erklären, aber auch zur toleranzfreien Vasodilatation durch PETN beitragen.

Pentalong® 50 mg/- 80 mg Wirkstoff: Pentaerithryltetranitrat. Verschreibungspflichtig. Zus.: Pentalong 50mg/ 80mg Tbl.: 1Tbl. enth.: Pentaerithryltetranitrat 50mg bzw. 80mg. Sonst. Bestandteile: Talkum, Magnesiumstearat, Lactose, Kartoffelstärke, hochdisp. Siliciumdioxid, Gelatine, Sorbitol, mikrokrist. Cellulose. Anw.: Prophylaxe u. Langzeitbehandl. d. Angina pectoris. (Nicht geeignet zur Behandl. d. akuten Angina pectoris-Anfalls.) Gegenanz.: Überempfindlichk. gegenüber Nitroverbind. u. sonst. Bestandteilen, akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), ausgeprägte Hypotonie, akuter Myokardinfarkt, kardiogener Schock (sofern kein ausreichend hoher linksventrik. enddiastol. Druck gewährleistet ist). Sorgf. Überwach. bei niedrigen Füllungsdrücken (z.B. bei Linksherzinsuffiz.), hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis, Perikardtamponade, Aorten- u./ o. Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostat. Kreislaufregulationsstör., Erkrankungen mit erhöhtem intra-



kranialen Druck. Keine gleichz. Einn. v. Sildenafil (Viagra) da durch Sildenafil d. blutdrucks. Effekt v. Pentalong 50/80mg erhebl. verstärkt werden kann Schwangersch./Stillzeit: Strenge Ind.-Stellung. Nebenw.: Initial häufig Kopfschmerzen (meist vorübergehend); gelegentl. Flush, orthostat. Hypotension mit Benommenheit, Schwindel- u. Schwächegefühl, Reflextachykardie; selten allerg. Hautreakt., gastrointest. Beschwerden, starker Blutdruckabfall mit Verstärkung d. Angina pectoris-Symptomatik, Kollapszustände, gelegentl. mit bradykarden Herzrhythmusstör. u. Synkopen. Toleranzentw./ Kreuztoleranz (Vermeid. hoher kontinuierl. Dos.). Hinw.: Bei KHK-Pat. durch Hypoxämie Ischämie mögl. Wechselwirkungen, Dosierung und weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation! Alpha-Isis GmbH & Co. KG, 40764 Langenfeld