

Lang wirksames Nitrat bei stabiler Angina pectoris Retter in der Endothel-Not

MÜNCHEN – Nitrate beenden den endothelialen NO-Notstand, der entscheidend zur Entwicklung und Progression der Koronarsklerose beiträgt. Somit bieten sie eine zuverlässige Angina-pectoris-Prophylaxe und schützen das Endothel vor Atherosklerose.

Lange Zeit wurde das Endothel als eher nebensächliche „Innen-Auskleidung“ der Gefäße betrachtet, erinnerte Professor Dr. H. T. Schneider von der Medizinischen Fakultät der



Prof. Dr. H. T. Schneider

Universität Bonn anlässlich der Veranstaltung von Alpha-Isis „Endotheliale Dysfunktion“ im Herzdiagnostikzentrum in München. Heute weiß man, dass das Endothel auch aktiv die vaskuläre Funktion und Struktur beeinflusst: Die Endothelzellen

produzieren zahlreiche Substanzen, die direkt an der Gefäßwand wirken oder in das Gefäßlumen abgegeben werden. Über die Freisetzung dieser vasoaktiven Mediatoren spielt das Endothel eine zentrale Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus. Vasodilatierend wirkt insbesondere das von den Endothelzellen produzierte Stickstoffmonoxid (NO).

NO-Stress im Endothel

Die Ursachen für eine gestörte Endothelfunktion sind meist identisch mit den kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und Rauchen. Diese beeinflussen über unterschiedliche Mechanismen die endotheliale Produktion und Frei-

setzung der vasoaktiven Mediatoren zu Gunsten der gefäßverengenden Substanzen, während der endogene Vasodilatator NO in den Hintergrund tritt. Es kommt zum Verlust der NO-vermittelten Vasodilatation.

Da NO die Gefäße erweitert und hemmend auf die Aggregations- und Adhäsionsbereitschaft der Thrombozyten wirkt, verschlechtert die reduzierte NO-Freisetzung die rheologischen Eigenschaften des Blutes.

Jeder dieser Effekte begünstigt für sich allein genommen die Entwicklung atherosklerotischer Plaques. Das Zusammenspiel beider Mechanismen erhöht bei Patienten mit bereits manifester KHK zusätzlich das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt.

Tierexperimentelle Untersuchungen wiesen darauf hin, dass das lang wirksame Pentaerythryltetranitrat (Pentalong®) der Progression atherosklerotischer Läsionen entgegen-



Mit UCT das koronare Risiko einkreisen

Vor dem Hintergrund der ständig wachsenden Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse gewinnt die frühe Identifizierung von Risikopatienten zunehmend an Bedeutung. Klinische Studien zeigten, dass der nicht invasive Nachweis von Kalkablagerungen in den Koronarien mittels ultraschneller Computertomographie (UCT) einen allgemeinen und unabhängigen kardiovaskulären Risikomarker darstellt. Wie Professor Dr. S.



Prof. Dr. S. Silber

Silber vom Münchener Herzdiagnostikzentrum ausführte, ermöglicht das UCT, bereits Kalkablagerungen ab 1 mg nachzuweisen. Errechnet wird ein quantitativer Kalk-Score, der einen Hinweis auf das Risiko in den folgenden drei bis fünf Jahren gibt. Indikationen zur Koronarkalkbestimmung sieht Prof. Silber bei asymptomatischen Männern über 40 und Frauen über 50 Jahren, die Risikofaktoren wie positive Familienanamnese, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und/oder LDL-Cholesterinwerte über 160 mg/dl aufweisen oder bei atypischen Brustschmerzen. Bei klinisch manifester Koronarerkrankung wie Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt, Bypassoperation oder PTCA hat das UCT keinen diagnostischen Wert.

Aussagen über Restenosen können nicht getroffen werden, so dass die Herzkatheteruntersuchung bei diesen Patienten vorzuziehen ist.

Nach den Worten von Prof. Silber erfordert jeder Kalknachweis eine Risikomodifikation entsprechend den Europäischen Richtlinien für Sekundärprävention. Die Höhe des Kalk-Scores gibt eine Entscheidungshilfe für eine individuell begründbare Medikation. „Der Nachweis von Koronarkalk motiviert Patienten mit bekannten Risikofaktoren zur Prävention und kann möglicherweise dazu beitragen, das Auftreten des ersten Infarkts zu verhindern“, betonte Prof. Silber.

Nitrate im Vergleich

PETN-Patienten sind belastbarer

MÜNCHEN – Hat sich eine koronare Herzkrankheit in Form einer stabilen Angina pectoris manifestiert, bilden retardierte Nitrate die unverzichtbare Basistherapie zur Anfallsprophylaxe. Über einen Kamm scheren darf man diese Substanzen jedoch nicht, wie das Beispiel PETN zeigt.

Nitrate erweitern effektiv die Koronargefäße, sie sind gut verträglich und ihre Anwendung ist unkompliziert. Grundlage ihrer antianginösen Wirksamkeit ist die vermehrte Bereitstellung von vasodilatierendem Stickstoffmonoxid (NO). Ein Problem der Nitrattherapie bildet jedoch die Toleranzentwicklung. Als Grund hierfür gilt nitratinduzierter oxidativer Stress: Bei der Metabolisierung entstehen freie Sauerstoffradikale, die das freigesetzte NO binden und so die Wirkung zunichte machen. Empfohlen wird daher eine regelmäßige Nitratpause. Diese bietet jedoch nur eine vorübergehende Lösung, denn während des nitratfreien Intervalls fehlt der antianginöse Schutz.

Anfallsprophylaxe ohne Nitratpause

Einen Ausweg bietet das lang wirksame Pentaerythryltetranitrat (PETN; Pentalong®), bei dem sich auch bei kontinuierlicher Therapie keine Toleranz entwickelt. Denn dieser NO-Donator induziert

antioxidative Stoffwechselwege und schützt damit das Endothel vor oxidativem Stress. Zurückzuführen ist dieser endothelprotektive Effekt, so Prof. Schneider, im Wesentlichen



Prof. Dr. A. M. Zeiher

auf einen PETN-induzierten Anstieg der endothelialen Ferritin-Produktion. Dieses Protein wirkt antioxidativ, indem es dem Zytosol Eisenionen entzieht, die die Bildung von Sauerstoffradikalen fördern. Weiterhin stimuliert PETN die endotheliale Expression der Hämoxxygenase-1. Dieses Enzym katalysiert die Bildung von Bilirubin, das im physiologischen Bereich ähnlich

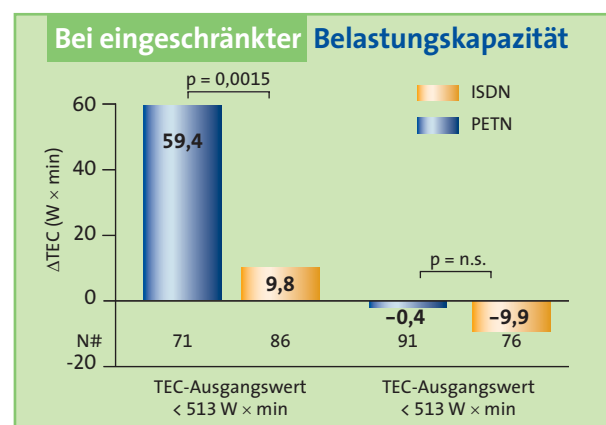
wirkt. Denn über die vermehrte Bereitstellung von NO, die u.a. zu einer Abnahme der Oxidation von LDL-Cholesterin führt, reduziert PETN

den oxidativen Stress für das Endothel. Das Resümee von Prof. Schneider: „PETN schützt das Endothel vor Atherosklerose.“

denziell besser belastbar. Nach zwölf Wochen hatte die Belastungskapazität unter PETN um 26 W x min zugenommen, während die Belastbarkeit der ISDN-Patienten auf den Ausgangswert zurückgegangen war (p = 0,034). Zurückzuführen ist dieser Unterschied, so Prof. Schneider, auf die Entwicklung einer Toleranz gegenüber ISDN. Den höchsten Nutzen aus der PETN-Therapie zogen die Patienten, deren Belastbarkeit vor Studienbeginn besonders stark eingeschränkt war (< 513 W x min). Nach zwölf Wochen Therapie war ihre Belastungskapazität um 59 W x min angestiegen, die der ISDN-Patienten dagegen nur 10 W x min (p = 0,0015; Abbildung).

Mehr als die Hälfte der Angina-pectoris-Patienten wurde in dieser Studie zusätzlich mit einem ACE-Hemmer behandelt. Die ACE-Hemmer-Co-Medikation wirkte sich bei den PETN-Patienten vorteilhaft auf die Belastbarkeit aus, während bei den ISDN-Patienten kein Effekt zu erkennen war.

Angina-pectoris-Anfälle traten unter PETN während der Belastungstests signifikant seltener auf als unter ISDN. Auch bei der Verträglichkeit erwies sich PETN überlegen: Nitrat-induzierte Kopfschmerzen traten unter dem lang wirksamen PETN nur in 1,7 % der Fälle auf, unter retardiertem ISDN in 3,9 %.



Besonders signifikanter Anstieg der Belastbarkeit unter PETN vs. ISDN nach zwölf Wochen bei Patienten mit stark eingeschränkter Belastungskapazität.

zellprotektiv und antioxidativ wirkt wie HDL-Cholesterin, erklärte Prof. Schneider. Bei anderen Langzeitnitrat-therapien wie Isosorbiddinitrat (ISDN) und Isosorbidmononitrat (ISMN) sind solche über die reine antianginöse Wirkung hinausgehenden Effekte nicht zu beobachten.

Im klinischen Alltag zählen vor allem die zuverlässige Anfallsprophylaxe bzw. das Ausmaß der Belastbarkeit. Vor diesem Hintergrund verglich eine randomisierte, von Professor Dr. A. M. Zeiher, Universitätsklinik Frankfurt am Main, geleitete Doppelblindstudie die Wirksamkeit und Sicherheit von PETN und ISDN. Jeweils 162 Patienten erhielten über zwölf Wochen entweder täglich zweimal 80 mg PETN oder zweimal 20 mg ISDN retard. Hauptzielkriterium war die Veränderung der Belastungskapazität nach zwölf Wochen. Studienziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von PETN.

Bereits nach sechswöchiger Therapie waren die PETN-Patienten ten-

Koronare Bypass-Chirurgie: Zurück zum freien Fluss

Ob anatomisch ungünstige Stenosen, Restenosen nach Dilatation oder Hauptstammstenosen mit Lumen-einengungen über 50 % – die Koronarchirurgie ist immer dann der „Retter in der Not“, wenn PTCA und Stenting keine Chance mehr haben.



Prof. Dr. B. Reichart

Wie Professor Dr. Bruno Reichart, Direktor der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Münchener Klinikums Großhadern, ausführte, sind die Erfolgsraten der koronaren Bypasschirurgie heute außerordentlich hoch: „Ist der Bypass initial offen, bleibt er es wahrscheinlich lebenslang“, so Prof. Reichart auf der Veranstaltung von Alpha-Isis. Das Reinterventionsrisiko ist gering, die 10-Jahres-Offenheitsraten übersteigen 90 %. Anzustreben ist nach Möglichkeit eine arterielle Revaskularisierung, da hier die Langzeitoffenheitsraten besser sind als bei Verwendung venöser Grafts. Als arterielles Graft bevorzugt Prof. Reichart die linke A. mammaria interna, auf Platz zwei rangiert das rechte Pendant. Gute Erfolge werden auch bei Verwendung der A. radialis und der A. gastroepiploica erzielt. Allerdings ist bei letzteren das Auftreten von String-Phänomenen zu beachten. Noch ausgeprägter gilt dies, wenn man sich für die Vena saphena magna als Graft entscheidet. Zunehmend verwendet wird heute die arterielle T-Graft-Technik, bei der eine End-zu-Seit-Anastomisierung eines freien arteriellen Grafts mit der in situ verbleibenden linken A. thoracica interna erfolgt.

Idee und Konzeption:

Inter Medical
Kommunikationsgesellschaft mbH
Unter den Eichen 5, 65195 Wiesbaden

Chefin vom Dienst: Alice Schmelz

Bericht: Dr. med. Kirsten Westphal

Mit freundlicher Unterstützung
von Alpha-Isis GmbH & Co. KG,
Langenfeld

2199 MT-D 7/2004