

BLICKPUNKT MEDIZIN

Klinik und Praxis



Ischämie und Herzinsuffizienz: Nitrat ist nicht gleich Nitrat

Bei Angina pectoris und Herzinsuffizienz können Nitratre die Stickstoffmonoxid(NO)-Imbalance ausgleichen. Penta-Erithryl-Tetra-Nitrat (PETN, Pentalong®) ist dabei der einzige Wirkstoff ohne Hinweis auf eine Toleranzentwicklung. Studien deuten darauf hin, dass der Einsatz von PETN auch bei Ischämie auf der Basis eines Diabetes mellitus sinnvoll sein könnte und möglicherweise die kardiologische Rehabilitation gezielt unterstützen kann.

Nitratoleranz, Diabetes und koronare Herzkrankheit (KHK) weisen ähnliche Pathomechanismen auf, erläuterte Prof. Andreas Daiber, Mainz, anhand experimenteller Befunde beim diesjährigen PETN-Experten-Treffen im Oktober 2010 in München. Während bei anderen Nitraten eine geringe Wirksamkeit und eine primäre oder sekundäre Nitratoleranz gerade bei Diabetes mellitus den Einsatz in dieser Situation einschränken, könnte PETN aufgrund der fehlenden Nitratoleranz und verschiedener Effekte auf zentrale Schnittstellen von Nitratoleranz, Diabetes und Ischämie gleichermaßen vorteilhaft sein, meint Daiber. Im Gegensatz zu anderen Nitraten wie z. B. Isosorbid-5-Mononitrat (ISMN) weist PETN bspw. im experimentellen Hypertonie-Modell eine Induktionswirkung der Hämoxigenase-1 auf, die über einen antioxidativen Effekt das Endothel zu schützen scheint [1]. Oxidativer Stress trägt aber gleichermaßen zur endothelialen Dysfunktion bei Nitratoleranz, KHK und Diabe-

tes bei [2]. Die Wirkung von PETN geht dabei weit über Effekte auf die Hämoxigenase-1 hinaus, betonte Daiber. So zeigt PETN in weißen Blutkörperchen im Gegensatz zu Glyceryltrinitrat (GTN) keine Inaktivierung der Aldehyddehydrogenase (ALDH)-2-Aktivität in Leukozyten. Dieses ALDH-2-Aktivität gilt aber als Korrelat des Gefäßschutzes [3]. Auch im experimentellem Diabetes Typ 1 reduziert PETN, nicht aber ISNM oxidativen Stress und schützt die Gefäße, berichtete Daiber über noch unpublizierte Studienergebnisse seiner Arbeitsgruppe.

Genregulation durch Nitrate unterschiedlich

Unterschiede zwischen Nitraten zeigen sich auch bei der Analyse der Genaktivität unter der Nitratgabe. PETN reguliert laut Daiber im Rattenmodell mehr als 1200 Gene, Nitroglycerin (NTG) dagegen nur 532. Überschneidungen gibt es gerade einmal bei 68 Genen [4]. Dabei scheinen die vernetzten genregulatorischen Effekte bei PETN eher kardioprotektiv zu sein, ergänzte Prof. Hartmut Kleinert, Mainz, während die Effekte bei NTG eher kardiotoxisch sind. Untersuchungen der Genexpression

bestätigen, dass PETN, nicht aber NTG die Expression antioxidativer Proteine wie Hämoxigenase-1 und Ferritin erhöht und die Aktivität des humanen Hämoxigenase-1-Promotors und die Stabilität der Hämoxigenase-1-mRNA steigert.

Angiogenese fördern

Zudem scheint PETN endotheliale Progenitorzellen (EPC) zu mobilisieren. Deren Funktion ist wesentlich für die Gefäßhomeostase, aber auch die Angiogenese, z. B. nach Myokardinfarkt. Laut Prof. Thomas Thum, Hannover, ist NO ein wichtiger Regulator der EPC-Funktion. Dabei scheinen MicroRNAs (miRNA) eine wichtige Rolle als Regulatoren zu spielen und könnten damit zukünftig therapeutische Ansätze bieten. So identifizierte Thums Arbeitsgruppe NO-regulierte miRNAs in zirkulierenden vaskulären Reparaturzellen, die im Modell über die Erhöhung der NO-Verfügbarkeit durch PETN die angiogenetische Aktivität dieser Zellen erhöhen konnten. Auf diesem Weg könnte PETN auch die kardiale Angiogenese günstig beeinflussen.

17. PETN-Experten-Treffen am 16. Oktober 2010, München; unterstützende Firma: Actavis GmbH, Langenfeld

Bessere Perspektiven nach kardialer Ischämie

Tierexperimentelle Ergebnisse von der Arbeitsgruppe Prof. Johann Bauersachs, Hannover, bestätigen mögliche Effekte von PETN auf die Angiogenese: Nach einem experimentellen Myokardinfarkt besserte sich die kardiale Neoangiogenese unter Langzeitbehandlung mit PETN (80 mg/kg 2-mal täglich über 9 Wochen) im Vergleich zu Placebo. Dabei ließ sich im Tiermodell eine Mobilisierung von EPC zeigen. Die Superoxid-Anionen-Produktion in den Mitochondrien nahm gleichzeitig ab – ein Hinweis auf einen verringerten oxidativen Stress [5]. Zudem konnten die linksventrikulären Drücke stabilisiert werden, Kontraktilität und Ejektionsfraktion wurden bei der Langzeitgabe von PETN signifikant verbessert (Abb. 1).

Nitrat beeinflusst Hämodynamik

Fast vergessen – doch nachweisbar: PETN kann auch die Hämodynamik günstig beeinflussen. Wie Prof. Veselin Mitrovic, Bad Nauheim, erinnerte, zeigten schon 1980 Studienergebnisse, dass die Einmalgabe von 80 mg PETN den pulmonalarteriellen Mitteldruck bei Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant senken kann. Dabei können sich Vor- und Nachlast über Stunden verbessern [6]. In einer ersten Analyse von 5 eigenen Patienten konnte Mitrovic nochmals demonstrieren, dass PETN bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl akut nach Einzelgabe als auch nach Kurzzeittherapie und repetitiven Gaben von 2 x 80 mg PETN pro Tag zu günstigen hämodynamischen Effekten führt: Sowohl nach Einzeldosis als auch nach

7-tägiger Behandlung wurde der Blutdruck in Ruhe und unter Belastung gesenkt. Die Ergebnisse müssen noch an größeren Patientenkollektiven bestätigt werden.

Reha unterstützen

Die Nitrattherapie könnte auch eine Rolle für die Steigerung der Leistungsfähigkeit in der kardialen Rehabilitation spielen, die letztlich über Wiederaufnahme einer Berufstätigkeit oder einer selbstständigen Lebensweise entscheidet. In Studien senkte Bewegung in der Sekundärprävention bei bestehender koronarer Herzkrankheit das Risiko für tödliche oder nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle [7]. Auch bei Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt lässt sich ein günstiger Effekt des Trainings nachweisen, wobei ein aerobes Intervalltraining günstiger zu sein scheint als ein moderates Dauertraining [8]. Wie Prof. Alfred Wirth, Bad Rothenfelde, berichtete, wird ab 2011 in der DGPR-Pentalong®-Studie placebokontrolliert über 4 Wochen untersucht, ob die Therapie mit PETN 80 mg 2-mal täglich im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme nach einer Akutintervention nach akutem Koronarsyndrom die Steigerung der Leistungsfähigkeit durch das Training günstig beeinflussen kann. Als sekundäre Endpunkte werden zudem NT-ProBNP und patientenrelevante Parameter wie depressive Symptome und Lebensqualität mit erfasst. Die in München vorgestellten Studienergebnisse zeigen, dass das therapeutische Potenzial von PETN noch lange nicht ausgereizt ist. Neben den zahlreichen grundlagenwissenschaftlichen

Das dritte Fenster



Ischämische Ereignisse sind unter Nitrattherapie weniger schwer als ohne. Diese ischämische Präkonditionierung tritt nicht nur sofort nach der Applikation des Medikaments ein (First Window) oder 24–72 Stunden danach (Second Window), wie auch bei anderen Wirkstoffen berichtet. Laut Dr. Tommaso Gori, Mainz (im Bild), gibt es Hinweise auf ein drittes Fenster: Die Dauermedikation eines organischen Nitrats scheint zu einer länger anhaltenden Präkonditionierung zu führen. In einer Untersuchung fand Gori, dass PETN im Tiermodell über 6 Tage gegeben eine signifikante endotheliale Protektion erzielte, nicht aber GTN.

Studien und der Studie zum Einsatz in der Rehabilitation läuft derzeit auch eine Studie (CAESAR) zur Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit PETN.

Literatur

- 1 Schuhmacher S et al. Hypertension 2010; 55: 897–904
- 2 Heitzer T et al. Free Radic Biol Med 2001; 31: 53–61
- 3 Wenzel P et al. J Pharmacol Exp Ther 2009; 330: 63–71
- 4 Pautz A et al. Physiol Genomics 2009; 38: 176–185
- 5 Widder JD et al. AHA 2010, November 17
- 6 Shah PK et al. Nouv Presse Med 1980; 9 (34 Suppl): 2447–2450
- 7 Yu S et al. Eur Heart J 2008; 29: 602
- 8 Wisloff U et al. Circulation 2007; 115: 3086–3094

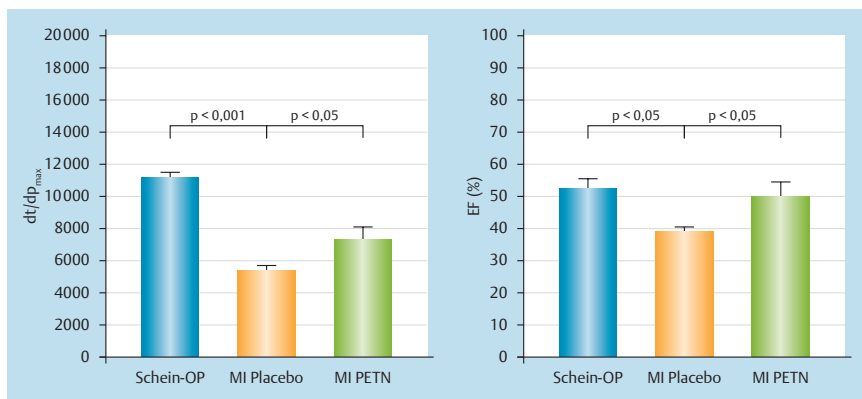


Abb. 1 Bei experimentell ausgelöstem Myokardinfarkt (MI) in der Ratte kann eine Dauergabe von PETN die linksventrikuläre Funktion signifikant gegenüber Placebo verbessern – jeweils links zum Vergleich scheinoperierte Ratten ohne Myokardinfarkt; nach [5].

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift DMW, 135. Jahrgang, Heft 50, Dezember 2010

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift.

Berichterstattung: Friedericke Klein, München
Redaktion: Dr. Isabelle Berndt, Stuttgart

Titelbild: Actavis Deutschland GmbH & Co. KG

Eine Sonderpublikation unterstützt von Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Langenfeld.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2010 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

Ihre Materialnummer?