

Beilage in der Zeitschrift HERZ (2010) Nr. 8

17. PETN -Expertentreffen

Potenzieller Nutzen von PETN bei Diabetes, Angiogenese und Herzinsuffizienz

Bei der symptomatischen Therapie der Angina pectoris wirken organische Nitrate über die Senkung der Vorlast hämodynamisch. Doch nicht alle Nitrate sind gleich. Unter diesen Substanzen nimmt Pentaerithryltetranitrat (PETN, Pentalong®) eine Sonderstellung ein. So konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie mit PETN keine Toleranzphänomene auslöst. Doch damit sind die Eigenschaften noch nicht ausgereizt. PETN steht nach wie vor im Fokus internationaler Forschungen, über deren aktuelle Ergebnisse Wissenschaftler auf dem 17. PETN-Expertentreffen in München berichteten.

Nitrattoleranz, Diabetes und koronare Herzkrankheit (KHK) weisen bezüglich ihrer Pathomechanismen ein ähnliches Profil auf, sagte Prof. Andreas Daiber*, Mainz. Oxidativer Stress gilt als wichtiger Faktor bei der Entwicklung des Toleranzphänomens, der endothelialen Dysfunktion mit daraus resultierenden kardiovaskulären Komplikationen wie Herzinfarkt und Schlaganfall und auch bei der Entstehung diabetischer Gefäßschäden.

Kein oxidativer Stress unter PETN

Laut Daiber induziert beispielsweise das kurz wirkende Nitroglycerin (GTN: Glyceroltrinitrat) als unerwünschte Nebenwirkung die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), was den vaskulären oxidativen Stress erhöht [1]. Dagegen zeigten experimentelle und klinische Un-

tersuchungen, dass PETN bei gesunden Probanden weder oxidativen Stress oder eine Nitrattoleranz [2] noch eine endotheliale Dysfunktion auslöste [3].

Des Weiteren verhinderte PETN die Inaktivierung der mitochondrialen Aldehyddehydrogenase (ALDH-2), die als Bioaktivierungsenzym für Nitrate fungiert. PETN hat vasodilatatorische und antischämische Eigenschaften und kann die endotheliale Dysfunktion durch Aktivierung des Hämoxxygenase-1-(HO-1)-Systems verringern. In Experimenten in Zellkultur konnte zudem gezeigt werden, dass PETN auch endotheliale Progenitorzellen mobilisierte (Abb. 1) [4].

Die Effekte von PETN könnten bei der Therapie des Diabetes Bedeutung erlangen. Daiber berichtete über Daten, in denen PETN bei experimentellem Diabetes Typ 1 protektive Effekte über eine Re-

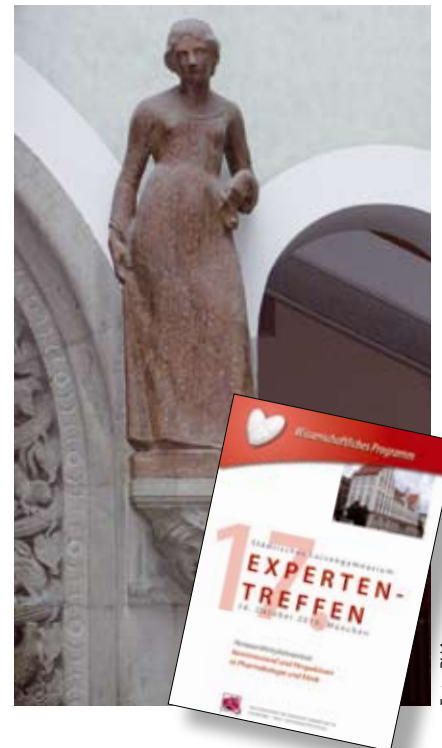


Foto: RHA

Impression vom Tagungsort, dem Städtischen Luisengymnasium in München. Es wurde 1822 als Schule für höhere Töchter von Simon Spitzweg, dem Vater des Malers Carl Spitzweg, gegründet. Das Gymnasium ist nach Prinzessin Ludovika Wilhelmine von Bayern, der Mutter der legendären Sissi, benannt.

* 17. PETN-Expertentreffen: „Pentaerithryltetranitrat – Kenntnisstand und Perspektiven in Pharmakologie und Klinik“, 16. Oktober 2010, München. Veranstalter: Actavis Deutschland

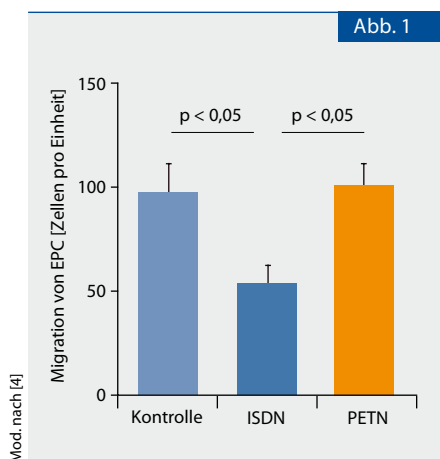


Abb. 1: In Experimenten in Zellkultur konnte nachgewiesen werden, dass PETN die Migrationsfähigkeit von endothelialen Progenitorzellen (EPC) fördert. Die Reparatur von defekten Stellen im Gefäßsystem durch EPCs ist ein Schutzmechanismus, der den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen positiv beeinflussen kann.

laxation der Gefäße aufwies und oxidativen Stress unterdrückte (Daten noch nicht veröffentlicht). Es fehlen allerdings klinische Daten, die den Nutzen der Therapie bei Patienten belegen, schloss Daiber.

Induktion kardioprotektiver Gene

Unterschiede zwischen PETN und GTN beobachtete auch Prof. Hartmut Kleinert, Mainz, der mit seiner Arbeitsgruppe die

In-vivo-Effekte der beiden Nitrate auf die Genexpression im Rattenherzen untersuchte [5]. Wie seine Daten zeigen, veränderten GTN und PETN die Expression von mehr als 1600 Genen (GTN: 532; PETN: 1215). Dabei wurden jedoch nur 68 Gene sowohl durch GTN als auch durch PETN reguliert. „Diese Daten zeigen die erstaunlichen Unterschiede in den Effekten von GTN und PETN auf die Genexpression im Herzen auf“, so Kleinert.

Eine tiefer gehende Analyse der durch die Behandlung mit den unterschiedlichen Nitraten induzierten Veränderungen der Genexpression ergab, dass GTN die Expression eines eher kardiotoxischen Netzwerkes von Genen auslöste. Dagegen wurden durch die PETN-Behandlung eher kardioprotektive Gene induziert.

Eine in diesem Zusammenhang vorgenommene Analyse der Expression von 21 kardiovaskulär relevanten Transkriptionsfaktoren (TF) zeigte, dass die PETN-, aber nicht die GTN-Therapie zur erhöhten Expression von als kardioprotektiv beschriebenen TF führte (Abb. 2). GTN erhöhte dagegen die Expression eher kardiotoxischer TF.

Wie Kleinert weiter ausführte, steigerte PETN und weitaus weniger GTN in den Rattenherzen auch die Expression des TF Nanog. Dieser TF ist für die Aufrecht-

erhaltung der Pluripotenz von Progenitor- und Stammzellen notwendig. Ob die Expression von Nanog zu einer erhöhten Mobilisierung von endothelialen Progenitorzellen führt, muss noch geklärt werden.

Nitrate und Gefäßneubildung

Auf genetischer Ebene wurden noch andere Mitspieler, die microRNAs, als wichtige Regulatoren der Genexpression und der Angiogenese identifiziert. Diese kleinen Moleküle sind möglicherweise interessante Kandidaten für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Verbesserung der Angiogenese bei ischämischen Herzkrankheiten, erläuterte Prof. Thomas Thum, Hannover. Auch hierbei hat NO eine große Bedeutung. Denn wenn die Verfügbarkeit von NO, zum Beispiel durch organische Nitrate wie PETN erhöht wird, erhalten bestimmte geschädigte microRNAs in vaskulären Reparaturzellen ihre ursprüngliche Funktion wieder.

Die Forschergruppe konnte NO-regulierte microRNAs identifizieren, die durch organische Nitrate in zirkulierende angiogene Zellen umgewandelt werden. Damit besteht die Hoffnung, dass bei Patienten mit KHK die Gefäßneubildung verbessert werden kann.

Effekte von GTN bzw. PETN auf die Expression „kardiotoxischer/-protektiver“ Transkriptionsfaktoren						Abb. 2		
Kardioprotektiv			Kardiotoxisch					
TF	GTN	PETN	TF	GTN	PETN	TF	GTN	PETN
AP2α	↔	↑	Nanog	↑	↑	Egr1	↑	↔
Apex1	↔	↑	Ncor1	↓	↔	Ets1	↑	↔
Brca1	↔	↑	NFAT5	↓	↑	Fosb	↑	↔
E2f5	↔	↑	RAR-γA	↔	↑	GATA6	↑	↔
FOG-2	↔	↑	RXRβ	↔	↑	JunD	↑	↔
Foxp1	↔	↑	Sox6	↔	↑	MITF	↑	↔
Klf10	↔	↑	TEAD1	↓	↔	NF-κB1	↔	↑
Nab2	↔	↑	Tfam	↔	↑	NF-κB2	↑	↔

Abb. 2: Eine Analyse der Expression von kardiovaskulär relevanten Transkriptionsfaktoren (TF) zeigte, dass PETN gegenüber GTN zur Freisetzung kardioprotektiver TF führte [5].

Wirkungen auf die linksventrikuläre Funktion

Neben der Angiogenese wurden die Effekte von PETN nach einem experimentellen Herzinfarkt auf die linksventrikuläre Funktion in einer Studie bewertet [6]. Dazu erhielten Ratten über neun Wochen PETN oder Placebo, erläuterte Prof. Johann Bauersachs, Hannover.

Die Therapie mit PETN verringerte im Vergleich zu Placebo den Druck im rechten Vorhof ($5,3 \pm 0,6$ mmHg vs. 11 ± 2 mmHg) und verbesserte die linksventrikuläre Kontraktilität (dP/dt_{\max} 7710 ± 869 mmHg/s vs. 5372 ± 313 mmHg/s). Die PETN-Therapie erhöhte auch signifi-



Führten durch das 17. PETN-Expertentreffen: die Vorsitzenden Prof. Malte Kelm, Düsseldorf, und Prof. Erland Erdmann, Köln.

Foto:RHA

kant die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($50 \pm 4\%$ vs. $38 \pm 2\%$) und den kardialen Index (280 ± 20 mL/min vs. 214 ± 10 mL/min). Außerdem wurde unter der PETN-Behandlung die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in den

Mitochondrien verringert sowie die Neoangiogenese im Myokard gesteigert. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte PETN eine viel versprechende Therapieoption bei der Behandlung der Herzinsuffizienz sein, betonte Bauersachs.

Untersuchungen an Patienten zeigen positive Effekte von PETN

Verbesserung hämodynamischer Parameter und Präkonditionierung

Langfristiges Ziel der Grundlagenforschung ist, neue Therapieoptionen zu entwickeln. Klinische Daten über die potenzielle Behandlung mit Pentaerithryltetranitrat bei ischämischen Herzkrankheiten und der Herzinsuffizienz sind ermutigend.

Wie die Therapie mit PETN sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz hämodynamisch auswirkt, ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Deshalb wurde eine Pilotstudie initiiert, in der fünf Patienten mit einer Ejektionsfraktion $< 35\%$, einem PCWP (pulmonal kapillärer Druck) von > 20 mmHg und einer Clearance $< 2,5$ l/min/m² PETN als Einzelgabe (80 mg) sowie über sieben Tage zweimal 80 mg PETN täglich erhielten.

Die hämodynamischen Parameter wurden mit einem 7F-Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter in Ruhe vor PETN-Gabe sowie ein, zwei und drei Stunden nach Einnahme von PETN 80 mg sowohl nach der ersten Dosis und auch nach sieben-tägiger Therapie ermittelt.



© Yuri Arcurs /panthermedia.net

In der DGPR-Pentalong-Studie wird geprüft, ob nach einem akuten Koronarsyndrom mit Stentversorgung, die zusätzliche Gabe von PETN die körperliche Leistungsfähigkeit steigert.

Laut Prof. Veselin Mitrovic, Bad Nauheim, kam es nach der ersten Dosis innerhalb von drei Stunden zu einer kontinuierlichen Senkung des PCWP von im Mittel 33 auf 22 mmHg und des mittleren PAP (pulmonal arterieller Druck) von 42 auf 34 mmHg. Der pulmonale und periphere Gefäßwiderstand zeigten keine signifikanten Änderungen, der Blutdruck nahm tendenziell bei unveränderten Herzfrequenzwerten ab. PETN führte in dieser Sammelkasuistik bei den Herzinsuffizienz-Patienten zu günstigen hämodynamischen Effekten, schloss Mitrovic aus der Untersuchung.

Pharmakologische Präkonditionierung als Therapieziel

Bei den ischämischen Herzkrankheiten ist die pharmakologische Präkonditionierung (preconditioning) ein weiteres aktuelles Forschungsgebiet. Mit diesem Begriff wird das Phänomen bezeichnet, bei dem im Gewebe als Antwort auf spezifische Stimuli protektive Mechanismen ablaufen, die den durch eine Ischämie oder Reperfusion verursachten Schaden begrenzen, erklärte Dr. Tommaso Gori, Mainz. Zu den möglichen Kandidaten für eine pharmakologische Intervention gehören auch die organischen Nitrate.

Wie eine Studie an gesunden Probanden [7] zum ersten Mal zeigte, induzierten die Nitrate PETN und GTN eine pharmakologische Präkonditionierung und schützten damit das Endothelium vor einer Ischämie und einem Reperfusionsschaden. Dieser Effekt wurde bei Isosorbidmononitrat nicht beobachtet. Den weiteren Daten zufolge induzierte nur PETN die Expression von Genen, die für das antioxidativ wirkende Enzym Hämoxxygenase und für Ferritin kodieren und an der Präkonditionierung beteiligt sind.

Wie Gori weiter ausführte, läuft die pharmakologische Präkonditionierung in zeitlichen Sprüngen ab. Das Phänomen tritt sofort (erstes Fenster) oder nach einem Zeitraum von 24–72 Stunden (zweites Fenster) nach der Einnahme eines Medikaments auf.

Idealerweise sollte die medikamentöse Präkonditionierung als präventive Maßnahme in einem dritten Fenster weitergehen. Klinische Anwendungsmöglichkeiten wären die Gabe eines Medikaments als langfristige protektive anti-ischämische Therapie. PETN ist derzeit das einzige Nitrat, das experimentell ein solches „drittes Fenster“ öffnet, schloss Gori.

Studie zur Leistungsfähigkeit kardiologischer Patienten

Auch bei der körperlichen Leistungsfähigkeit ist eine gute endotheliale Funktion essenziell. In diesem Zusammenhang soll die Therapie mit PETN in der prospektiven, placebokontrollierten, doppelblinden und randomisierten multizentrischen Pentalong-Studie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankheiten (DGPR) bewertet werden, erläuterte Prof. Alfred Wirth, Bad Rothenfelde.

Aufgenommen werden 200 Patienten in der Rehabilitation nach einem akuten Koronarsyndrom mit Stentversorgung, stabiler KHK und einer Ejektionsfraktion < 55%. Sie erhalten PETN zusätzlich zu einer Standardmedikation; die Studiendauer beträgt vier Wochen. Die Effektivität der Therapie wird mit der standardisierten Stufen-Ergometrie untersucht.

Laut Wirth ist eine gute Leistungsfähigkeit kardiologischer Patienten unter anderem ein Prädiktor für ein geringes Mortalitätsrisiko. Körperliches Training verbessert die endotheliale Dysfunktion,

da Muskelarbeit die Produktion von NO stimuliert. PETN als NO-Donor erhöht die Bioverfügbarkeit von NO mit konsekutiver Weitstellung der Gefäße. Primäres Studienziel ist zu bewerten, ob die zusätzliche Gabe von PETN im Vergleich zu Placebo die körperliche Leistungsfähigkeit steigert.

Literatur

- [1] Schulz E, Tsilimangas N, Rinze R et al. Functional and biochemical analysis of endothelial (dys)function and NO/cGMP signaling in human blood vessels with and without nitroglycerin pretreatment. *Circulation* 2002;105:1170–1175
- [2] Jurt U, Gori T, Ravandi A et al. Differential effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerine on the development of tolerance and evidence of lipid peroxidation: a human in vivo study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:854–859
- [3] Gori T, Al-Hesayen A, Jolliffe C, Parker JD et al. Comparison of the effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerine on endothelium-dependent vasorelaxation in male volunteers. *Am J Cardiol* 2003;91:1392–1394
- [4] Thum T, Fraccarollo D, Thum S, Schultheiss M, Daiber A, Wenzel P, Munzel T, Ertl G, Bauersachs J. Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 748–754
- [5] Pautz A, Rauschkolb P, Schmidt N, Art J, Oelze M, Wenzel P, Förstermann U, Daiber A, Kleinert H. Effects of nitroglycerin or pentaerythritol tetranitrate treatment on the gene expression in rat hearts evidence for cardiotoxic and cardioprotective effects. *Physiol Genomics* 2009;38:176–185
- [6] Widder JD, Fraccarollo D, Bauersachs J. Pentaerythritol tetranitrate treatment improves left ventricular function and reduces mitochondrial ROS-production in rats with ischemic heart failure. Abstract, AHA 2010
- [7] Dragoni S, Gori T et al. Pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin, but not isosorbide mononitrate, prevent endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007;27:1955