

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Schriftleitung: P. C. Scriba, Lübeck · W. Siegenthaler, Zürich · A. Sturm, Herne/Bochum · F. Kümmerle, Mainz
R. H. Rosie, Stuttgart · W. Kuhn, Stuttgart · Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York

110. Jahrgang

Stuttgart, 10. Mai 1985

Nr. 19, Seite 776-778

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

LESER-ZUSCHRIFTEN

Retardierte Nitratformen

S. Silber / N. Rietbrock

Leser-Zuschriften

Retardierte Nitratformen

Im Rahmen des erst kürzlich in dieser Wochenschrift (5) erschienenen Interviews eines Vertreters der Pharma-Industrie mit Prof. N. Rietbrock (Klinische Pharmakologie der Universität Frankfurt) wurde unter dem Thema »Retardierte Nitratformen – heute obsolet?« eine Reihe von praktisch bedeutsamen Problemen diskutiert, deren Darstellung ich mit dem folgenden Kommentar versehen möchte.

Vielfalt der heute angebotenen Einzeldosen. Es ist richtig, daß der Markt vielfältige Einzeldosen von Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-mononitrat anbietet. Den im Interview erwähnten, sich aus dem »Studium der Literatur klar ergebenden Beweis« für die Überflüssigkeit der unterschiedlichen Einzeldosen kann ich nicht nachvollziehen. Im Gegenteil, aus der aktuellen Literatur ist ersichtlich, daß mit steigender Höhe der Einzeldosis die Wirkungsdauer der einzelnen Applikation zunimmt. So ist die Maximalwirkung von 40 mg retardiertem Isosorbiddinitrat gut 3 Stunden nach der Einnahme nachweisbar (1), während eine Einzeldosis von 80 mg Isosorbiddinitrat in retardierter Form die Maximalwirkung über gut 6 Stunden erkennen läßt (8, 9). Die Gabe einer Einzeldosis von 120 mg Isosorbiddinitrat in retardierter Form führt, eine optimale Initialwirkung vorausgesetzt, noch 12 Stunden nach der Applikation zu einem deutlichen Effekt auf die belastungsinduzierte Ischämie (3, 6).

Toleranzentwicklung. Richtig ist die in der Frage gestellte Hypothese, daß die Toleranzentwicklung von der Einhaltung eines nitratfreien Intervalls abhängt. Das nitratfreie Intervall ergibt sich aus der Höhe der Einzeldosis, der Galenik und dem Dosierungsintervall. Der Feststellung, retardierte Nitrate begünstigten, im Gegensatz zu nicht-retardierten Nitraten, eine Toleranzentwicklung, muß aber entschieden entgegengetreten werden, da einerseits eine Toleranzentwicklung auch bei Verwendung unretardierter Präparate beobachtet wurde (2, 6, 11) und andererseits, unter Einhaltung eines entsprechenden nitratfreien Intervalls, auch bei Retard-Präparaten in Übereinstimmung

mehrerer Arbeitsgruppen keine Toleranzentwicklung aufgetreten ist (3, 6, 8, 10). Nebenbei sei bemerkt, daß auch das von Rietbrock favorisierte Isosorbid-5-mononitrat zu einer Toleranzentwicklung führen kann (2).

Bioverfügbarkeit. Es ist richtig, daß die Bioverfügbarkeit des Isosorbid-5-mononitrats höher ist als die des Isosorbiddinitrats. Es wird aber immer wieder »vergessen«, daß die klinische Wirkung des Isosorbiddinitrats nach oraler Applikation nicht nur vom Zahlenwert der Bioverfügbarkeit dieser Substanz abhängt, sondern ganz wesentlich von seinen beiden Metaboliten (Isosorbid-2-mononitrat und Isosorbid-5-mononitrat), die antiischämisch aktiv sind. Somit wird verständlich, weshalb – bei doppelblindem Studienprotokoll – die klinische Wirkung des Isosorbiddinitrats – in gleichen Dosen – mit der des Isosorbid-5-mononitrats vergleichbar ist (7).

Die Aussage, für die orale Langzeittherapie mit Nitraten käme heute »nur noch das Mononitrat« in Frage, ist nicht nur wissenschaftlich nicht belegt, sondern durch die langjährige weltweite Erfahrung mit Isosorbiddinitrat widerlegt.

Änderung der gegenwärtig geübten Praxis der Nitrat-Langzeittherapie. Die Feststellung, hohe Nitratdosen führen zu einer Toleranzentwicklung, vereinfacht die Problematik zu sehr. Wie in meiner in dieser Wochenschrift erschienenen Übersichtsarbeit (9) ausgeführt, kann auch bei relativ niedrigen Tagesdosen, zum Beispiel von 60 mg Isosorbiddinitrat, ein Wirkungsverlust eintreten (1, 11), während unter Einbeziehung eines entsprechenden nitratfreien Dosierungsintervalls auch höhere Tagesdosen, zum Beispiel 160 mg Isosorbiddinitrat, in retardierter Form keine Toleranzentwicklung induzieren (9, 10). Der Nachweis einer in bezug auf den antiischämischen Effekt eintretenden Toleranzentwicklung bei transdermalen Nitratapplikation weist auf die Möglichkeit eines Wirkungsverlustes auch bei relativ »niedrigen« Dosierungen hin (4). Gerade die Verwendung transdermaler Systeme mit Nitroglycerin in höherer Dosierung führt, wohl aufgrund der konstanten Plasmaspiegel, rasch zu einem Wirkungsverlust (4, 6).

Die »ideale« Nitrat-Langzeittherapie erfordert oszillierende Plasmaspiegel, wobei eine lange Wirkungsdauer der Einzeldosis, möglichst über etwa 12 Stunden bei über Nacht abfallendem Nitrat Spiegel, erwünscht ist, um am nächsten Morgen die volle Ansprechbarkeit auf die folgende Dosis zu garantieren. Aufgrund ihrer längeren Wirkungsdauer und der hieraus resultierenden Reduktion der Tablettenanzahl mit wahrscheinlich erhöhter Compliance (»Einnahmetreue«) ist die Verschreibung hoher Einzeldosen erwünscht. Aus diesem Grunde empfiehlt sich die Modifikation der oralen Nitrat-Langzeittherapie heute wie folgt: Die einmal tägliche orale Gabe relativ hoher Einzeldosen (zum Beispiel Isosorbiddinitrat 80 mg oder 120 mg in retardierter Form) besitzt eine gesicherte, über den Tag anhaltende antiischämische Wirkung und führt in Übereinstimmung mehrerer Arbeitsgruppen (3, 6, 8, 10) nicht zu einer Toleranzentwicklung. Liegt jedoch bei einmal täglicher Gabe keine ausreichende 12-Stunden-Wirkung vor ([10], Therapiekontrolle), empfehlen wir zur Aufrechterhaltung der maximal möglichen Wirkung über gut 12 Stunden die Einnahme von täglich zwei hohen Einzeldosen, zum Beispiel morgens und am frühen Nachmittag (9). Auch bei diesem Vorgehen kommt es nicht zu einer Toleranzentwicklung (9).

Da die orale Verabreichung hoher Einzeldosen die Verwendung von Retard-Präparaten unumgänglich macht, sind retardierte Nitratformen unter dem Gesichtspunkt des aktuellen Standes der Nitrat-Langzeittherapie heute wichtiger denn je.

Literatur

- (1) Blasini, R., U. Brüggemann, A. Mannes, K.-L. Froer, D. Hall, W. Rudolph: Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. *Herz* 5 (1980), 298.
- (2) Jansen, W., A. Osterspey, M. Tauchert, G. Schmid, U. Schell, M. Fuchs, V. Hombach, H. H. Hilger: 5-Isosorbidmononitrat unter Ruhe- und Belastungsbedingungen bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 107 (1982), 1499.
- (3) Ohlmeier, H., H. Mertens, M. Möller, H. Mannebach, U. Gleichmann: Akut- und Langzeitwirkung hochdosierter ISDN ret. Einmal-Therapie. *Z. Kardiol.* 74, Suppl. 3 (1985), 82.
- (4) Parker, J. O., K. A. van Koughnett, H. L. Fung: Transdermal isosorbide dinitrate in angina pectoris. Effect of acute and sustained therapy. *Amer. J. Cardiol.* 54 (1984), 8.

(5) Rietbrock, N., K. Strein: Retardierte Nitratformen – heute obsolet? Dtsch. med. Wschr. 110 (1985), 110.

(6) Rudolph, W., J. Dirschinger, F. Kraus, R. Blasini, G. Reiniger, D. Hall: Behandlung der Angina pectoris mit Nitraten. Med. Klin. 79 (1984), 564.

(7) Schoeller, R., H. Huckauf, V. Rennhak, T. Riebesel, T. Brüggemann, G. Biamino: Äquivalenz von Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat auf die belastungsinduzierte Ischämiereaktion im EKG. Z. Kardiol. 72, Suppl. 2 (1983), 70.

(8) Silber, S., K. H. Krause, C. Garner, K. Theisen, H. Jahrmärker: 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. 72, Suppl. 3 (1983), 211.

(9) Silber, S.: Nitrattoleranz: Pro und Contra. Dtsch. med. Wschr. 109 (1984), 1124.

(10) Silber, S., K. H. Krause, C. Garner, K. Theisen: Müssen die Richtlinien für die Langzeittherapie mit Nitraten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung modifiziert werden? Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 90 (1984), 846.

(11) Thadani, U., H. L. Fung, A. C. Darke, J. O. Parker: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris. Comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. Amer. J. Cardiol. 49 (1982), 411.

Dr. S. Silber
Medizinische Klinik Innenstadt
der Universität
8000 München 2, Ziemssenstr. 1

Aus dem von Prof. Dr. K. Strein mit mir geführten Interview ist kein Junktim von Interessenslagen abzuleiten. Bei ebenbürtiger wissenschaftlicher Basis ist die Herkunft meines Interviewpartners sekundär. Die Leser-Zuschrift bietet mir aber die Möglichkeit, meinen Standpunkt zur Nitrattherapie für den in der Primärmedizin tätigen Arzt zu präzisieren.

1. Die unterschiedlichen Einzeldosierungen von Isosorbiddinitrat (ISDN) sind in der Tat völlig überflüssig und für viele Ärzte ein Ärgernis. Das gilt insbesondere für alle retardierten Arzneiformen, welche mehr als 20 mg ISDN pro Dosis enthalten. Von den von einem Marktführer 1984 verkauften rund 4 Millionen Packungen an retardiertem ISDN entfiel auf die 80- und 120-mg-Retardform nur ein Anteil von je 1% des Gesamtumsatzes, obwohl beide Formen seit Mitte bzw. Ende 1983 im Handel sind. Beide werden von Arzt und Patient demnach nicht akzeptiert. Die gleiche Einstellung vermisste ich bei der Zulassungsbehörde. Abgesehen von der mir bislang nicht bekannten absoluten Bioverfügbarkeit der 120-mg-Retardform hätte die Zulassung schon wegen der bei nitratempfindlichen Personen auftretenden und als unerträglich empfundenen Kopfschmerzen verweigert werden müssen.

2. Die dosisabhängige Dauer des Effektes ist eine klinisch-pharmakologische Binsenweisheit und kein Beleg für die Notwendigkeit der Dosiserhöhung und der Retardierung. Bei hoher Dosierung befindet man sich auf dem flachen Teil der log-Dosis-Wirkungskurve, wo sich unabhängig vom Dosierungsintervall der Effekt bei Dauertherapie nur noch minimal steigern läßt (vgl. Parker, Thadani, Kaltenbach, Schneider).

3. Trotz optimaler Resorptionseigenschaften des ISDN wird bei seinem hohen First-pass-Metabolismus die Lösungsgeschwindigkeit des ISDN aus der retardierten Zubereitung zum resorptionslimitierenden Schritt. Daraus folgt, daß durch Retardierung nicht nur die Geschwindigkeit, sondern auch das Ausmaß der Resorption von ISDN vermindert sein können und sich deswegen die Bioverfügbarkeit von Retardpräparaten unterschiedlicher Provenienz signifikant von derjenigen nicht-retardierter Zubereitungen unterscheiden kann (Rietbrock et al., 1985). Außerdem steigt der Variationskoeffizient von 7% nach der nicht-retardierten Form auf 30% nach der retardierten Form an. Bei Retardformen mit höherem ISDN-Gehalt ist mit einem Resorptionsverlust von 30–40% zu rechnen. Laut Firmenschrift erreicht die 5-Mononitratkonzentration nach 120 mg ISDN retard nur 400–500 ng/ml im Maximum, während Spiegel von 1000 ng/ml bei vollständiger Resorption zu erwarten wären.

4. Von dem im Organismus unter Dauertherapie vorhandenen Nitrat-Pool nach retardiertem oder nicht-retardiertem ISDN entfallen nur 2% auf ISDN, 98% aber auf die beiden Metaboliten, auf das 5-Mononitrat allein 86%. Daher kann auf eine Retardierung generell verzichtet werden. Auffallend ist ferner der um 50% niedrigere Nitrat-Pool nach dreimal 20 mg ISDN im Vergleich zu dreimal 20 mg 5-Mononitrat. Auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Molgewichte – dreimal 16 mg 5-Mononitrat sind dreimal 20 mg ISDN dosisäquivalent – entspricht der Verlust an Bioverfügbarkeit des ISDN nahezu dem durch Denitrierung zu Isosorbid metabolisierten ISDN. Bei wissenschaftlich geführter Argumentation ist daher dem 5-Mononitrat neben dem nicht-retardierten ISDN eine eindeutige Präferenz einzuräumen.

5. Die Nitrattoleranz hat zwei Aspekte: die hämodynamische und antiischämische Wirkung sowie die Pharmakokinetik der Nitrate. Ein Toleranzphänomen ist grundsätzlich nicht nitratspezifisch und

weder an die Höhe der Dosis noch an die Länge des Dosierungsintervalls gebunden. Das seit langem bekannte Phänomen der Nitrattoleranz ist dadurch aktualisiert worden, daß man alte Dosierungsregeln außer acht ließ und die Dosis immer mehr erhöhte. Das Problem wäre rasch aus der Diskussion heraus, wenn man dem Vorschlag von Prof. Dr. Rudolph, Deutsches Herzzentrum München, folgen würde, kleine Dosen von 20 mg ISDN oder 20 mg 5-Mononitrat morgens und am frühen Nachmittag zu verordnen und bei nicht ausreichender Wirkung abends nochmals die gleiche Dosis. Aus dieser Empfehlung von Rudolph und Mitarbeitern sprechen praktische Erfahrung und der Blick für das Notwendige. Unter einer solchen Therapie fluktuieren die ISDN-Serumspiegel zwischen einem Maximum und Minimum, weniger die der Mononitrate. Ebenso kann das Sägezahn-Phänomen des Konzentrationsverlaufes nach nicht retardiertem 5-Mononitrat zur Vermeidung der Toleranzentwicklung ausgenutzt werden (Rietbrock et al., 1985). Dieses Prinzip wird auch zur Behandlung der Nitrattoleranz seit Jahrzehnten ausgenutzt, nämlich kurzfristige Erhöhung der Nitroglycerinkonzentration durch Zerbeißen einer Kapsel bzw. sublinguale Applikation von ISDN.

6. Eine Toleranz ist auch bei Applikation von Nitroglycerinplaster nicht generell auszuschließen, obwohl fundierte Befunde nicht vorliegen. Da wir über die Nitrattoleranz bei Niedrigdosierung noch sehr wenig wissen, sind Wirksamkeitsstudien oder Untersuchungen zur Nitrattoleranz unter stetiger Kontrolle der Nitratkonzentrationen zur Vermeidung von Fehlinterpretationen unerlässlich.

7. Das Arsenal der therapeutischen Möglichkeiten bei der konservativen Behandlung der koronaren Herzerkrankung ist heute größer denn je. Neben β -Blockern und Ca-Antagonisten gehören Nitroglycerin, ISDN und 5-Mononitrat, mit Augenmaß verordnet, zu den unverzichtbaren Medikamenten. Leider fehlen immer noch verbindliche Aussagen über den Stellenwert der einzelnen hämodynamischen und antiischämischen Parameter bei der koronaren Herzkrankheit. Auch sind Richtlinien für die Behandlung stummer oder latent verlaufender ischämischer Episoden im Alltagsleben außerhalb der klinischen Beobachtung nicht vorhanden. Darüber nachzudenken scheint mir vordringlicher zu sein als noch weitere Diskussionen über die Nitrattoleranz zu führen.

Mein Anliegen war es, die Diskussion über die Nitrattherapie zu versachlichen. Das ist von der Mehrzahl der Leser auch so verstanden worden.

Prof. Dr. N. Rietbrock
Abteilung für Klinische Pharmakologie
Klinikum der Universität
6000 Frankfurt 70, Theodor-Stern-Kai 7

Bestimmung der intestinalen Entzündungsaktivität bei M. Crohn mit Hilfe von α_1 -Antitrypsin

Die von Malchow und Daiss (diese Wochenschrift 109 [1984], 1770) beschriebenen üblichen Verfahren zur Diagnostik bei M. Crohn wurden von Becker und Fischbach (diese Wochenschrift 110 [1985], 156) durch die Methode mit ^{111}In -Oxin-markierten Leukozyten ergänzt. Danach ist die fäkale ^{111}In -Exkretion ein verlässlicher Parameter zur Bestimmung der Aktivität bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Nach van Tongeren und Eekhout (7) kann die enterale Eiweißausscheidung als zuverlässiger Indikator zur Beurteilung der Entzündungsaktivität bei M. Crohn gelten. Entsprechend stellt die Serum-Albumin-Konzentration im Crohn-Aktivitätsindex nach van Hees und Mitarbeitern (6) den höchstgewichteten Faktor dar. Der Nachweis enteraler Eiweißausscheidung bedurfte bisher der Verwendung radioaktiver Marker (2). Wir konnten zeigen, daß die fäkale Ausscheidung von α_1 -Antitrypsin, einem körpereigenen Proteaseinhibitor, dessen Molekulargewicht dem des Albumins gleicht (5), signifikant mit dem Gordon-Test korreliert (3). Mit Hilfe der intestinalen α_1 -Antitrypsin-Clearance können Crohn-Patienten eindeutig von Gesunden unterschieden werden (1). Verlaufsbeobachtungen zeigten, daß die α_1 -Antitrypsin-Clearance bei Crohn-Patienten mit klinisch aktiver

Entzündung nach antiphlogistischer Behandlung abnimmt und sich oft normalisiert (4). Die α_1 -Antitrypsin-Konzentration in Serum und Stuhl ist mit Hilfe eines spezifischen Radioimmunoassay (Behringwerke) einfach zu bestimmen. Bisher war zur Berechnung der intestinalen α_1 -Antitrypsin-Clearance die Aufarbeitung eines 3-Tage-Stuhls notwendig. Nach unseren jüngsten Untersuchungen ist die Bestimmung der α_1 -Antitrypsin-Konzentration in 1 g Aliquot von Faeces dreier aufeinanderfolgender Tage zur Berechnung der α_1 -Antitrypsin-Clearance ausreichend genau (Abbildung 1).

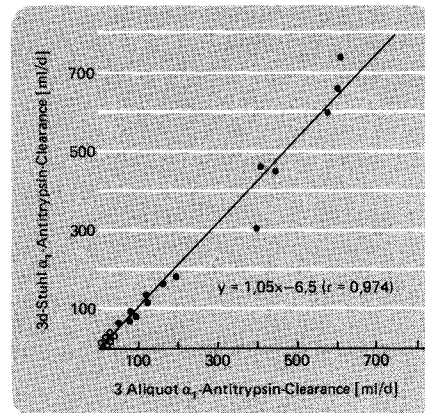


Abb. 1. Vergleich der α_1 -Antitrypsin-Clearance aus 1 g des homogenisierten Gesamtstuhls (Ordinate) und aus 1 g einer Einzelprobe desselben Tages. Die Mittelwerte von drei aufeinanderfolgenden Tagen sind dargestellt. \circ = Normalpersonen, \bullet = Patienten mit M. Crohn.

Die Stuhlproben werden von den Patienten in spezielle Gefäße gefüllt, die mit Verdünnungslösung vorbereitet sind. Nach Durchschütteln wird das Untersuchungsmaterial mittels einer Spritze entnommen, so daß die fäkale α_1 -Antitrypsin-Konzentration ohne Bearbeitung des Stuhls im Laboratorium gemessen werden kann. Zur Clearance-Bestimmung ist es allerdings erforderlich, daß der Patient seinen Stuhl drei Tage lang wiegt. Nach unseren Befunden ist α_1 -Antitrypsin als

endogener Marker zur Bestimmung der intestinalen Entzündungsaktivität bei M. Crohn optimal geeignet. Da durch diese Methode radioaktive Belastung vermieden wird, ihre Durchführung auch in Krankenhäusern ohne Isotopenabteilung möglich ist, kann sie ohne größeren methodischen Aufwand bei Crohn-Patienten beliebig oft zur Beurteilung des natürlichen Krankheitsverlaufes oder zur Überprüfung der Wirksamkeit der Therapie durchgeführt werden.

In der Crohn-Sprechstunde unserer Klinik wird die Bestimmung der intestinalen α_1 -Antitrypsin-Clearance routinemäßig durchgeführt. Bei Anstieg des Clearance-Wertes als Ausdruck eines Entzündungsschubes erfolgt eine engmaschige Überwachung. Es kann dann gegebenenfalls frühzeitig eine niedrig dosierte Steroidtherapie begonnen werden, bevor eine ausgeprägte klinische Exazerbation dazu zwingt.

Literatur

- (1) Bernier, J. J., C. H. Florent, C. H. Desmazes, C. H. Aymes, C. H. l'Hirondel: Diagnosis of protein losing enteropathy by gastro-intestinal clearance of alpha-antitrypsin. *Lancet* 1978/II, 763.
- (2) Gordon, R. S.: Exsudative enteropathy. Abnormal permeability of the gastrointestinal tract demonstrable by PVP. *Lancet* 1959/I, 325.
- (3) Karbach, U., K. Ewe, H. Bodenstern: Alpha₁-antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease. *Gut* 24 (1983), 718.
- (4) Karbach, U., K. Ewe, H. Dehos: Antiinflammatory treatment and intestinal alpha₁-antitrypsin clearance in active Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 30 (1985), 229.
- (5) Schulze, H. E., K. Heide, H. Haupt: Alpha₁-Antitrypsin aus Humanserum. *Klin. Wschr.* 40 (1962), 427.
- (6) van Hees, P. A. M., P. H. van Elteren, H. J. J. van Lier, J. H. M. van Tongeren: An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 21 (1980), 279.
- (7) van Tongeren, J. H., A. Eekhout: Criteria to assess the severity of Crohn's disease. In Weteman, I. T., A. S. Pena, C. C. Booth (Ed.): *Management of Crohn's Disease* (Elsevier: Amsterdam 1976), 153.

Dr. U. Karbach, Dr. C. C. Singe,
Prof. Dr. K. Ewe
I. Medizinische Universitätsklinik
6500 Mainz, Langenbeckstr. 1