

Intervalltherapie mit Nitraten: Welche Strategien sind gesichert?

Sigmund Silber

Nitrate stellen unverändert die Basistherapie der Angina pectoris dar. Auch bei stummer Myokardischämie sind sie effektiv. Da ihre Wirkung hauptsächlich über eine Venodilatation (Vorlastsenkung) erfolgt, stellen sie die ideale Begleitmedikation bei Herzinsuffizienz dar. Nitrate dilatieren Koronararterien nicht nur in prä- und poststenotischen Segmenten, sondern auch in exzentrischen Stenosen mit dynamischer Tonuskomponente. Die Wirksamkeit bei Koronarspasmus oder bei instabiler Angina pectoris ist unumstritten. Eine in vivo plättchenaggregationshemmende Wirkung ist für Nitroglycerin (NTG), Isosorbiddinitrat (ISDN) und Isosorbid-5-mononitrat (ISMN) bestätigt. Faszinierend ist der Gedanke, mit Nitraten fehlendes EDRF (endothelium derived relaxing factor) „physiologisch“ zu substituieren.

Während der vergangenen Jahre wurde klar, daß zur Aufrechterhaltung der Nitratwirksamkeit schwankende Plasmaspiegel erforderlich sind (30). Mehrere Arbeitsgruppen in Europa und in den USA sind der Frage nachgegangen, welche der zahlreichen Möglichkeiten einer „Intervalltherapie“ geeignet sind, die Wirksamkeit einer Nitratverabreichung zu garantieren. Ziel der vorliegenden Übersicht ist es, die Studien zur Intervalltherapie übersichtlich zusammenzustellen und hieraus begründete Dosierungsempfehlungen für die orale, transdermale und intravenöse Nitrattherapie abzuleiten.

Orale Nitrattherapie

Die Strategien einer oralen Intervalltherapie, die erfolgreich eine Toleranzentwicklung verhindern, sind in *Tabelle 1* zusammengestellt.

Nitrate, seit über 100 Jahren klinisch erfolgreich eingesetzt, verlieren bei gleichmäßiger Zufuhr rasch ihre Wirksamkeit. Heute ist die intermittierende Verabreichung von Nitraten als therapeutisches Prinzip zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit allgemein anerkannt. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien mit verschiedenen Intervallstrategien durchgeführt, aus denen hervorgeht, daß einerseits die 1×-tägliche oder 2×-täglich-asymmetrische orale Verabreichung einer hohen Dosis in Retardform, andererseits die 3×-täglich-asymmetrische Einnahme einer niedrigen unretardierten Dosis die Wirksamkeit garantiert. Die derzeit zugelassenen „Nitro-Pflaster“ sollten für jeweils zirka zwölf Stunden abgenommen werden. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die in klinischen Prüfungen gesicherten Dosierungsschemata für Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat und Nitroglycerin erläutert.

Intermittierende Einnahme hoher Einzeldosen: Wie wir 1983 gezeigt haben, kann die anti-ischämische Wirksamkeit durch eine 1×-tägliche Gabe einer hohen Einzeldosis in retardierter Form aufrechterhalten werden (29). In den folgenden Jahren haben zahlreiche Gruppen das Konzept der 1×-täglich Verabreichung zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung bestätigt (*Tabelle 1*). Bei ungenügender Wirkdauer einer 1×-täglich Medikation können über den ganzen Tag ansteigende Plasmaspiegel das Wirkungsmaximum für zirka zwölf Stunden aufrechterhalten. Dies kann

zum Beispiel mit der Einnahme hoher Einzeldosen von ISDN-retard am morgen und am frühen nachmittag erreicht werden (31). Die 2×-tägliche Einnahme hoher Einzeldosen in zwölfstündigen Abständen ist nicht zu empfehlen (29).

Analog zum ISDN bleibt auch die ISMN-Wirksamkeit bei 1×-täglich Einnahme von Einzeldosen zwischen 40 mg und 100 mg in retardierter Form erhalten (*Tabelle 1*). Die kontroversen Befunde einer Studie mit 50 und 100 mg ISMN in retardierter Form können anhand erheblicher Schwankungen in der Kontrollgruppe erklärt werden (33).

Intermittierende Einnahme niedriger Einzeldosen: Einzeldosen von 20 mg ISDN in unretardierter Form zeigten bei asymmetrischer Einnahme keine Wirkungsabschwächung (22). Ebenso blieben Einzeldosen von 30 mg ISDN in unretardierter Form wirksam, wenn sie 2× täglich um 7 Uhr und 12 Uhr oder sogar 3× täglich um 7 Uhr, 12 Uhr und um 17 Uhr eingenommen wurden (18). Die 2×-tägliche Einnahme von 20 mg oder 40 mg ISMN in zwölfstündigen Abständen kann nicht uneingeschränkt empfohlen werden (9, 21, 34).

Transdermale Nitrattherapie

Zahlreiche „pflasterfreie“ Intervalle sind untersucht: Die folgenden Strategien konnten eine Toleranzentwicklung *nicht* verhindern: ein zweistündiges pflasterfreies (10 mg/d) Intervall bei Patienten mit Herzinsuffizienz (28) sowie ein sechsstündiges pflasterfreies (10 mg/d) Intervall bei koronarer Herzkrankung (36). Ein pflasterfreies Intervall von zehn Stunden war bei Verwendung eines höher dosierten Pflasters (15 mg/d) nicht hilfreich (19). In einer erst kürzlich veröffent-

Tabelle 1: Intervallstrategien zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung mit oral verabreichten Nitraten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHE) oder Herzinsuffizienz (H. Ins.)

Tagesdosis	Einzel-dosis	Prüfpräparat*	Formulierung	Einnahmemodus	Erkrankung	Autoren
40 mg	20 mg	Isoket	unretardiert	8 Uhr und 13 Uhr	KHE	(22)
60 mg	30 mg	Isordil	unretardiert	7 Uhr und 12 Uhr	KHE	(18)
80 mg	80 mg	Isoket	retardiert	1 × -täglich	KHE	(29)
90 mg	30 mg	Isordil	unretardiert	7, 12 und 17 Uhr	KHE	(18)
120 mg	120 mg	Isoket	retardiert	1 × -täglich	KHE	(3, 15, 38)
160 mg	80 mg	Isoket	retardiert	8 Uhr und 14 Uhr	KHE	(31)
120 mg	120 mg	Isoket	retardiert	1 × -täglich	H. Ins.	(7)
Orales Isosorbid-5-Mononitrat						
40 mg	40 mg	Olicard	retardiert	1 × -täglich	KHE	(25)
50 mg	50 mg	Elantan long	retardiert	1 × -täglich	KHE	(1, 8, 10, 23)
60 mg	60 mg	Coleb-Duriles, Olicard	retardiert	1 × -täglich	KHE	(14, 25, 37)
100 mg	100 mg	Mono Mack, Elantan long	retardiert	1 × -täglich	KHE	(2, 8, 23, 27)

* Als Prüfpräparat für das Isosorbiddinitrat wurde in der Bundesrepublik Deutschland Isoket™ und in Kanada Isordil™ verwendet. Das Isosorbid-5-Mononitrat wurde in der Bundesrepublik als Coleb-Duriles™, Elantan long™, Mono Mack™ und Olicard™ geprüft. In den USA und Kanada ist Isosorbid-5-Mononitrat (noch) nicht zugelassen.

lichten Studie reichte bei einer mittleren Dosierung von rund 50 mg/d sogar ein zwölfstündiges pflasterfreies Intervall nicht aus, um eine Wirkungsabschwächung zu verhindern (12).

Im Gegensatz hierzu haben sich folgende Intervallstrategien als effektiv erwiesen (Tabelle 2): Bei Abnehmen eines 10-mg-Pflasters für zwölf Stunden blieb die Wirksamkeit unbeeinträchtigt (5, 20). In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie waren Nitroglycerinpflaster in Dosierungen von 5, 10, 15 und 20 mg/d über vier Wochen unverändert effektiv, wenn sie für jeweils zwölf Stunden abgenommen wurden (6). Allerdings fiel auf, daß während der Behandlung die Belastbarkeit der Patienten vor der Pflasterapplikation in der Placebogruppe höher war als die der Nitroglycerin-Gruppe. Die klinische Relevanz dieses unerwarteten Befundes („Zero-hour-effect“) ist noch nicht geklärt.

In anderen Studien konnte das zehnstündige Abnehmen von 10- bis 20-mg-Pflastern eine Toleranzentwicklung bei Patienten mit korona-

rer Herzerkrankung verhindern (24, 36). Auch für ein achtstündiges pflasterfreies (10 mg/d) Intervall liegen sowohl bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (11) als auch bei Herzinsuffizienz (28) positive Berichte vor.

Intravenöse Nitrattherapie

Eine Toleranzentwicklung unter kontinuierlicher Nitroglycerininfusion ist sowohl für Patienten mit Herzinsuffizienz (16) als auch bei koronarer Herzerkrankung mit belastungsinduzierter Ischämie (13, 26, 39) belegt. Ein infusionsfreies Intervall von acht Stunden (6,4 µg/kg/min) konnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Toleranzentwicklung nicht verhindern (17).

Im Gegensatz hierzu konnte die Effektivität eines infusionsfreien Intervalls von zwölf Stunden sowohl für Patienten mit Herzinsuffizienz (6,4 µg/kg/min) als auch bei koronarer Herzerkrankung (1,5 mg/hr) belegt werden (13, 16).

Interpretation und Schlußfolgerungen

Wie aus den Studien zur Induktion und Vermeidung einer Toleranzentwicklung hervorgeht, sind die Änderungen der Plasmaspiegel von größerer Bedeutung als deren absolute Höhe. Diese Hypothese wird durch das Fehlen einer Beziehung zwischen gesamteter Tagesdosis und dem Auftreten beziehungsweise Vermeiden einer Toleranzentwicklung unterstrichen:

Einerseits kann eine relativ niedrige Tagesdosis von 60 mg ISDN-retard (20 mg, alle acht Stunden) zu einer deutlichen Wirkungsabschwächung führen, während Tagesdosen von 160 mg ISDN-retard (80 mg um 8 Uhr und um 14 Uhr) die Wirkung aufrechterhalten. Somit ist es nicht begründbar, die Bezeichnung „hochdosiert“ mit „Toleranzentwicklung“ zu verknüpfen.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ergibt sich die „ideale“ orale Therapie aus der Wirkdauer der Einzelmedikation und dem einnahmefreien Intervall: Je kürzer die Wirkdauer der

Tabelle 2: Intervallstrategien zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung mit transdermalen Nitroglycerinsystemen („Nitropflaster“) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHE) oder Herzinsuffizienz (H. Ins.)

Transdermales Nitroglycerin*				
Tagesdosis	Prüfpräparat	pflasterfreies Intervall	Erkrankung	Autoren
5, 10, 15, 20 mg	Transderm-Nitro	12 Stunden	KHE	(6)
10 mg	Transderm-Nitro	12 Stunden	KHE	(5, 20)
10 mg	Transderm-Nitro	10 Stunden	KHE	(36)
10–20 mg	Transderm-Nitro	10 Stunden	KHE	(24)
10 mg	Nitroderm TTS	8 Stunden	KHE	(11)
10 mg	Nitroderm TTS	8 Stunden	H. Ins.	(28)

* Die Studien wurden überwiegend im Ausland (Großbritannien, USA, Kanada, Neu-Seeland) und ausschließlich mit dem Nitroderm-TTS™-Pflaster (= Transderm-Nitro™) durchgeführt.

Einzeldosis, um so häufiger kann die Medikation genommen werden. Daher führte die 3×-tägliche Einnahme von 30 mg Einzeldosen (letzte Einnahme: 17 Uhr!) nicht zur Toleranzentwicklung. Die längere Wirkdauer hoher Einzeldosen in retardierter Form, die höhere Wahrscheinlichkeit eines maximal möglichen anti-ischämischen Effektes und die gute Patientencompliance bei 1×-täglicher Einnahme sind klare Pluspunkte für die Empfehlung hoher Einzeldosen in Retardform.

In der *transdermalen* Therapie scheint das minimale, erforderliche pflasterfreie Intervall nicht so deutlich von der Höhe der Einzeldosis abzuhängen. Die allgemeine Empfehlung, das Pflaster für zwölf Stunden abzunehmen, ist wohl für die meisten Patienten bei üblichen Dosierungen ausreichend.

Für die *intravenöse* Therapie reichen die vorliegenden Daten noch nicht aus, um allgemeine Therapieempfehlungen abzuleiten. Die Intervallinfusion von Nitroglycerin bei ergonomisch induzierter Ischämie hat unseren Kenntnisstand bereichert (13), jedoch sind mehr Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz in verschiedenen Dosisbereichen erforderlich. Aus Gründen der Hämodynamik scheint das ISDN, zumindest

für eine Infusionsdauer von 24 Stunden, dem Nitroglycerin überlegen zu sein (4, 35). Inwieweit der in vivo plättchenaggregationshemmende Effekt einer Nitratinfusion, der wohl anderen Gesetzen unterliegt, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt („dynamische Thrombose“) im Vordergrund steht, bleibt zu untersuchen.

Künftige Entwicklungen

Alle verfügbaren oralen Formen von retardiertem ISDN und ISMN zeigen ein grundsätzlich vergleichbares Freisetzungsprofil mit maximalem Plasmaspiegel bis zu zirka sechs Stunden nach der Einnahme (32). Das ideale Profil einer Einzelmedikation sollte aber ein späteres Maximum aufweisen, ähnlich der asymmetrischen Einnahme hoher Einzeldosen (31). Diese während des ganzen Tages ansteigenden Plasmaspiegel würden der sich innerhalb der ersten Stunden entwickelnden Nitratoleranz (vielleicht genauer „Tachyphylaxie“) entgegenwirken. Eine solche Formulierung ist aber noch nicht erhältlich.

Die wünschenswerten Entwicklungen auf dem Gebiet der Nitrat-

pflaster sind ähnlich. Die Schaffung eines transdermalen Systems mit über zwölf Stunden ansteigenden Spiegeln und dann raschem Abfall wäre ideal, ist aber technisch schwierig.

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

Sigmund Silber, M. D.
Associate Professor of Medicine
The University of Alabama
at Birmingham
Division of Cardiovascular Disease
Tinsley Harrison Tower 328
Birmingham, Alabama 35294, USA

FÜR SIE REFERIERT

Kaffee bei Ulcus duodeni ungünstig

Der Coffein-Probetrunk wurde früher zur Stimulation der Magensäure eingesetzt. Die Autoren aus Brasilien untersuchten den Kaffeekonsum bei 150 Ulcus-duodeni-Patienten und 100 Kontrollen ohne gastrointestinale Symptome, wobei verschiedene Gruppen (1–100 ml, 101–300 ml, 301–500 ml und mehr als 500 ml) gebildet wurden. 50 ml Kaffee in Brasilien enthalten rund 50 mg Coffein, etwa 2,8 mal mehr als in einer Vergleichsmenge in den Vereinigten Staaten. Patienten mit Ulcus duodeni stellten das Kaffeetrinken ein oder reduzierten das tägliche Kaffeevolumen beim Auftreten der ersten Symptome. Alle Patienten gaben eine enge Korrelation zwischen Kaffeekonsum und der Intensität dyspeptischer Symptome an. Die Ergebnisse unterstützen die bei der Ruder-Studie in Deutschland gemachte Beobachtung, daß Ulcus-Patienten signifikant häufiger Tee trinken, da sie offensichtlich Kaffee schlecht vertragen. W

Eisig, J. N., S. Zaterka, H. K. Massuda, A. Bettarello: Coffee Drinking in Patients with Duodenal Ulcer and a Control Population. Scand J. Gastroenterol 24: 796–798, 1989.

Department of Gastroenterology, Hospital das Clinicas, Av. Dr. Eneas de Carvalho S/N, Caixa 8091, São Paulo, Brasilien.