E. Mutschler · K. Schrör (Hrsg.)

Pentaerithrityltetranitrat

Pharmakologische und klinische Daten zur Koronaren Herzkrankheit





7

Doppelblinde, plazebokontrollierte Pilotstudie zur Wirksamkeit einer 1×täglichen Gabe von Pentaerithrityltetranitrat (PETN)* im Vergleich zur 3×täglichen Gabe bei Patienten mit stabiler Angina pectoris

S. SILBER

Einleitung

In der medikamentösen Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris nehmen organische Nitrate einen seit langem etablierten hohen Stellenwert ein. Die Wirkung von organischen Nitraten in therapeutischer Dosierung beruht vorrangig auf einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Dabei werden die postkapillären Kapazitätsgefäße und großen Arterien, insbesondere die noch reagiblen Teile der Koronargefäße, stärker relaxiert als die Widerstandsgefäße. Dieses führt zu der therapeutisch erwünschten Senkung des kardialen Preloads und damit zur verminderten diastolischen Wandspannung. Gleichzeitig kommt es zu der therapeutisch ebenfalls erwünschten Senkung des Afterloades mit daraus resultierender Verbesserung der Koronarperfusion. Bei Verminderung der Herzarbeit wird über diese Mechanismen durch PETN eine Verbesserung der Sauerstoffbilanz des Herzens erzielt [1, 2, 6]. In den letzten 2 Jahrzehnten konnten die molekularbiologischen Grundlagen der Wirkungen organischer Nitrate genauer aufgeklärt werden. Bei der Entwicklung koronarer Herzkrankheiten kommt den Endothelzellen eine pathophysiologische Bedeutung zu. Endothelzellen sind in der Lage, eine Reihe von Faktoren frei zu setzen, die die Funktion von glatten Muskelzellen und von Thrombozyten regulieren. Von den vielen Faktoren ist das Stickstoffmonoxid (NO) besonders wichtig. Diese Substanz besitzt antiaggregatorische, antiproliferative und vasodilatorische Eigenschaften. Gegenspieler des Endothelium derived nitric oxid (EDNO) ist das Endothelin-I (ET I), welches vasokonstriktorische und proliferative Effekte besitzt. Der Tonus, der für die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit verantwortlichen großen epikardialen Arterien wird von endothelialen, im Zusammenspiel mit humoral-neurohormonalen Faktoren reguliert. Dieser Regulationsmechanismus ist bei der koronaren Herzkrankheit gestört. Die von der Endothelstruktur und -funktion abhängige NO-Ausschüttung ist vermindert. Aus diesem Grunde ist die myogene konstriktorische Aktivität erhöht [3]. Durch die geschädigte Endothelfunktion kommt es demnach zu verminderter myokardialer Perfusion und Sauerstoffversorgung. Die Therapie mit exogen zugeführten Nitrovasodilatatoren hat daher die Bedeutung einer Substitutionstherapie. Allerdings führt eine langfristige, nicht-intermittierende Verabfolgung vasodilatatorischer Substanzen der Nitratklasse im Rahmen der

^{*} Handelsname: Pentalong®

Angina pectoris zu einer Wirkungsabschwächung [15–19], Toleranzentwicklung. Diese Toleranz stellt ein multifaktorielles Phänomen dar. Aus nicht vollständig verstandenen Gründen sind Nitrovasodilatatoren-NO-Donoren in Abhängigkeit von ihrer unterschiedlichen Struktur und Zusammensetzung mit jeweils substanzspezifischer Toleranzausprägung vergesellschaftet. Diese Toleranzausprägung wirkt sich darüber hinaus in Abhängigkeit von dem verwendeten NO-Donator unterschiedlich auf bestimmte Gefäßabschnitte aus.

Pentaerithrityltetranitrat (PETN) ist eine organische Nitroverbindung, die seit über 40 Jahren in der Anfallsprophylaxe der Angina pectoris eingesetzt wird. In der Gruppe der Nitrovasodilatatoren nimmt das PETN eine Sonderstellung ein, die durch folgende Charakteristika begründet werden kann.

PETN ist ein Mehrkomponenten-Nitrat, dessen Metabolite nacheinander im Organismus entstehen [12] und über pharmakokinetische Modellvorstellungen sowohl den raschen Wirkeintritt als auch die substanzeigene Langzeitwirkung erklären können. Das PE-Mononitrat übertrifft z.B. mit einer Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von 10,3 Stunden bei weitem die Wirkdauer anderer lang wirkender Nitrate wie z.B. IS-5-MN mit einer Eliminationshalbwertszeit von 4,5 Stunden.

Auch bei Langzeitanwendung konnten bisher bei der empfohlenen Tagesdosis 3×50 mg bis 4×80 mg oral keine Toleranzphänomene beobachtet werden [1, 6, 7].

Im Unterschied zu anderen Nitraten führt PETN zu einer wesentlich stärkeren Vorlast-Senkung. Diese beruht auf einer ausgeprägteren Wirkung auf den venösen, im Vergleich zum arteriellen Schenkel des Blutgefäßsystemes [13].

In klinischen Vergleichsuntersuchungen hat sich insbesondere die gute Verträglichkeit von PETN gezeigt. Diese manifestiert sich insbesondere in einer geringeren Inzidenz des Nitrat-Kopfschmerzes [14].

Experimentelle Untersuchungen haben darüber hinaus in klinisch relevanten Modellen zeigen können, daß PETN im Gegensatz zu anderen Nitraten über Zusatzeffekte wie antioxidative Wirkung [4], antiatherosklerotische Charakteristika [9–11] und antithrombotische Eigenschaften [4–8] verfügt.

Als lipophile Substanz wird PETN zu 60% intestinal resorbiert und unterliegt einem starken first-past-effect. Dieser ist verbunden mit der Bildung biologisch wirksamer Metaboliten. PETN muß somit als prodrug bezeichnet werden. Im Lauf weiterer Metabolisierungsvorgänge kommt es zu einer stufenweise Denitrierung (NO-Liberation), auf der das obig aufgeführte Wirkprinzip beruht. Die Ausscheidung von PETN erfolgt vorwiegend renal [12].

Studienziel

PETN ist in Deutschland und anderen Ländern zur Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris zugelassen. Die empfohlene Tagesdosis liegt verteilt auf 2–3 Einzeldosen bei 100 bis 240 mg. Das meist verordnete Dosierungsschema ist 3×täglich 50 mg. Die Verabreichung einer Tagesdosis von 150 mg als Einmalgabe verspricht Vorteile hinsichtlich der Einnahmezuverlässigkeit. Sie ist eine erhebliche Erleichterung für den berufstätigen Patienten.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften, insbesondere die lange Halbwertzeit des aktiven Metaboliten PE-Mono-Nitrat können als wissenschaftlich hinreichende Begründung für die Entwicklung einer Arzneiform gelten, die eine 1×tägliche Applikation oral erlaubt. Ein von Dück und Mitarbeitern vorgelegter Erfahrungsbericht [5] ließ den Schluß zu, daß auch die 1×tägliche Gabe von PETN eine therapeutisch befriedigende Wirksamkeit zeigt. Insbesondere profitierten die in dem Erfahrungsbericht charakterisierten Patienten von einer Abnahme der Anfallshäufigkeit und einer Veränderung des Schweregrades der Einzelanfälle.

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt, um im Rahmen einer orientierenden Pilotstudie Informationen zum Rationale der Entwicklung einer 1×täglichen Gabe von 150 mg PETN zu erhalten. Mit einer begrenzten Fallzahl sollten Informationen für das Design einer Studie zur Variabilität der Zielvariablen gewonnen werden und eine erste Abschätzung der Wirksamkeit vorgenommen werden.

Methodik

Biometrische Konzeption

Entsprechend dem Design der Untersuchung als Pilot-Studie erfolgte die Bestimmung der Fallzahl unter Zugrundelegung einer Power von ca. 50–60%. Wenn jeweils 30 Patienten aus jeder Behandlungsgruppe in die Protokoll-Analyse einbezogen werden sollten, mußten unter der Voraussetzung, daß die Drop-out-Rate nicht größer als 16% ist, insgesamt 108 Patienten rekrutiert werden. Die Fallzahlen von 30 Patienten erlaubt dann einen paarweisen Vergleich der Behandlungsgruppen mit Plazebo und die Aufdeckung von Therapieeffekten in der Größenordnung von 60 Sekunden. Die angenommene Zunahme von 60 Sekunden Belastungsdauer ergab sich aus der Analyse von Streuungsverhältnissen ähnlicher Studien mit laufbandergometrischen Belastungsversuchen.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte gemäß dem Design primär deskriptiv und explorativ. Die geringe Trennschärfe der Einzeltestungen (ca. 50%)

wurde bewußt in Kauf genommen.

Zielsetzung dieser Pilotstudie war es, einen Anhalt dafür zu gewinnnen, ob durch PETN bei 1×täglicher Gabe von 150 mg die physische Belastbarkeit von Angina pectoris Patienten gegenüber einer Ausgangsuntersuchung zunehmen würde. Die Wirksamkeit sollte bestimmt werden am 1. sowie am 14. Behandlungstag. Als Begleitziele wurden untersucht: Die Anfallshäufigkeit und der Verbrauch an Kurzzeit-Nitraten, die Verträglichkeit von PETN durch Erfassung und Bewertung aufgetretener unerwünschter Ereignisse und der Beurteilung ihres Zusammenhanges mit der Verabreichung des Arzneimittels sowie die Zahl der Therapieabbrüche zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Patienten

Es sollten insgesamt aufgrund der biometrischen Überlegungen 108 Patienten für diese Studie randomisiert werden. Diese sollten auf 20 teilnehmende Studienzentren gleichmäßig verteilt werden. Die Ein- und Ausschlußkriterien wurden im wesentlichen durch Anamnese, klinische Untersuchung einschließlich Blutdruckmessung und Ruhe-EKG überprüft. Folgende Personen durften in die Untersuchung eingeschlossen werden:

Männliche und weibliche Patienten zwischen 18 und 70 Jahren (einschließ-

lich)

- Ambulant behandelbare Patienten mit stabiler Angina pectoris seit mindestens 6 Monaten. Der Schweregrad der Erkrankung war durch die Notwendigkeit einer 3-wöchigen kontinuierlichen Plazebotherapie limitiert.
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Die Patienten sollten auf ein Test-Nitrat eine positive Response zeigen.

An der Untersuchung nicht teilnehmen durften Patienten mit

- instabiler Angina pectoris oder vasospastischer Angina pectoris
- Herzinsuffizienz ab Stadium III nach NYHA
- klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen
- Hypertonie oder Hypotonie
- schweren Erkrankungen von anderen Organsystemen
- einer Vormedikation mit Wirkstoffen mit einer HWZ<24 Stunden
- Überempfindlichkeit oder sonstigen Kontraindikationen gegen organische Nitrate.

Abbruchkriterien

Die klinische Prüfung durfte bei dem einzelnen Patienten unter anderem aus folgenden Gründen abgebrochen werden:

- Mangelnde Kooperativität (nicht Erscheinen zu Kontrolluntersuchungen, fehlende Zuverlässigkeit bei der Einnahme des Prüfpräparates)
- Auftreten unerwünschter Ereignisse, die eine weitere Teilnahme des Patienten medizinisch nicht vertretbar erscheinen ließen
- Mangelnde Wirksamkeit, die in ihrem Ausmaß eine weitere Teilnahme des Patienten medizinisch nicht vertretbar erscheinen läßt
- Widerruf der Einverständniserklärung

Die Studie sollte insgesamt abgebrochen werden, wenn unerwünschte Ereignisse von so schwerwiegender Natur auftraten, daß sich ein nicht mehr akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis ergab. Desweiteren konnte die Studie abgebrochen werden, wenn die Anzahl der patientenbedingten Abbrüche aufgrund mangelnder therapeutischer Wirksamkeit so hoch war, daß ein ordnungsgemäßer Abschluß der Studie nicht mehr erwartet werden konnte und wenn die Ergebnisse paralleler klinischer Studien nicht mehr vertretbare Risiken erkennen ließen.

Medikation

Die PETN-Präparate sowie die farb-, form-, geruchs- und geschmacksidentischen Plazebo-Präparate wurden in verblisterter Form in mit der Studiennummer gekennzeichneten Packungen geliefert.

Prüfungsablauf

Die Untersuchung gliederte sich in 3 Abschnitte (siehe Tabelle 1)

- Wash-out- und Screening-Phase Diese betrug 7–8 Tage
- BehandlungsphaseDiese dauerte 14 Tage
- Nachbeobachtungsphase von 7 Tagen

Während der Wash-out- und Screening-Phase erhielt jeder für die Untersuchung qualifizierte Patient 3×täglich eine Tablette Plazebo, welche äußerlich den 50 mg-Tabletten der Medikationsphase entsprach. Die erste Einnahme erfolgte am Abend nach Visite 1, die letzte Vorabend der Visite 4.

Bei der Visite 1 wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Erhebung demographischer Daten

- Vollständige Anamnese einschließlich aller im Vor-Monat eingenommener Medikamente
- Vollständige körperliche Untersuchung einschließlich Ermittlung von Körpergröße und -gewicht. Blutdruck- und Pulsfrequenz
- Vorläufige Prüfung der Einschlußkriterien sowie der Ausschlußkriterien, die sich zu diesem Zeitpunkt ermitteln ließen
- Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Blutentnahme für Laboruntersuchung.

Die Patienten wurden aufgefordert, jegliche unerlaubte Begleitmedikation abzusetzen. Bei der Visite 2 erfolgte die Erhebung der Anamnese hinsichtlich des Krankheitsverlaufes seit Visite 1. Von besonderem Interesse waren neu hinzugekommene oder im Schweregrad veränderte Begleiterkrankungen seit der letzten Visite. Das Auftreten unerwünschter und unerwarteter Ereignisse wurde erfragt. Es erfolgte eine nochmalige vollständige körperliche Untersu-

Tabelle 1. Ablaufschema

| | Visite 1 | Visite 2 | Visite 3 | Visite 4 | Visite 5 | Visite 6 |
|-------|------------|----------|----------|------------|----------|----------------------|
| Zeit | −7 Tage | -3 Tage | −2 Tage* | 1. Tag | 14. Tag | 21. Tag |
| Phase | Wash-out-P | hase | | Behandlung | gsphase | Nach- beobachtung |

^{*} Nitrat-Test (+20% Belastungsdauer)

chung sowie die Durchführung eines Ruhe- und Belastungs-EKG im Zeitraum zwischen 14:00 Uhr und 17:00 Uhr (vorzugsweise um 15:00 Uhr).

Bei Visite 3 wurden die selben Daten wie bei Visite 2 erhoben. Zusätzlich erfolgte eine Blutentnahme für Laboruntersuchungen und es wurde ein Belastungs-EKG mit Nitrat-Test durchgeführt. Hierzu wurde der Patient 10 Minuten vor Beginn der ergometrischen Belastung aufgefordert, 2 Hübe Glyceroltrinitrat-Spray zu applizieren. Ein Patient galt als Nitratresponder, wenn die Zeit bis zum Abbruch der Ergometrie aufgrund pectanginöser Beschwerden oder, falls letztere nicht auftraten, bis zum Abbruch aus sonstigen Gründen, mindestens 20% mehr als bei der Ergometrie bei Visite 1 betrug. War der Patient aufgrund des Nitratbelastungstestes einschließbar, wurde er gemäß Randomisierungsplan einer der Behandlungsgruppen zugeteilt.

Behandlungsphase

Je nach Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erhielt jeder Patient in double-dummy-Technik

- 1×täglich 150 mg PETN oder
- 3×täglich 50 mg PETN oder
- Plazebo

Während der Behandlungsphase wurde bei der Visite 4 die Durchführung eines Ruhe- und Belastungs-EKG's, die Überprüfung der Compliance des Patienten, die Auswertung von Patienten-Tagebüchern sowie eine ausführliche und vollständige körperliche Untersuchung wie zu Visiten 1–3 beschrieben vorgenommen. 14 Tage nach Beginn der Behandlung wurden zum Zeitpunkt der Visite 5 zusätzlich zu den obig aufgeführten Untersuchungen noch einmal eine Blutentnahme für die Laboruntersuchungen durchgeführt.

Die Nachbeobachtungsphase diente der Überprüfung des gesundheitlichen Status des Patienten in einem angemessenen Zeitraum nach Behandlungsende.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

Für die Untersuchung konnten 125 Patienten gescreent werden. Wegen fehlender Nitratresponse (5), der Notwendigkeit nicht erlaubter Begleitmedikation (2) sowie sonstiger Verletzungen der Ein- bzw. Ausschlußkriterien (4) konnten 114 Patienten in die 3 unterschiedlichen Behandlungsgruppen randomisiert werden. In der intention-to-treatment-(ITT)-Analyse wurden 39 Patienten der PETN-150-mg-Gruppe, 39 Patienten der PETN-3×50-mg-Gruppe und 36 Patienten der Placebo-Gruppe ausgewertet.

In allen Behandlungsgruppen waren die anamnestischen Daten der Patienten vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel 56,7 Jahre alt, 169,5 cm groß und hatten ein mittleres Gewicht von 77,4 kg. Die 3 Behandlungsgruppen waren somit hinsichtlich Alter, Größe und Körpergewicht vergleichbar. Auch in

der Geschlechtsverteilung zeigte sich zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen kein Unterschied. Insgesamt betrug der Anteil männlicher Patienten ca. 60% und der Anteil der weiblichen Patienten ca. 40%.

Die Grunderkrankung wurde nahezu ausschießlich über die anamnestischen Angaben sowie die Angina-pectoris-Anfälle gesichert. Nur in 3 Fällen konnte die Erkrankung auch über einen vorausgegangenen Infarkt zusätzlich gesichert werden. Die Grunderkrankung bestand in den einzelnen Gruppen 4–5 Jahre. Über 90% der Patienten waren mit einer antianginösen Therapie vorbehandelt.

Bei allen Patienten bestanden familiär bedingte, kardiovaskuläre Vorbelastungen und Risikofaktoren. Der häufigste familiäre Risikofaktor war Blut-

hochdruck, gefolgt von Herzinfarkt und Hyperlipoproteinämie.

Als häufigste Beleiterkrankungen innerhalb der Patientenkollektive wurden metabolische Störungen wie Fettstoffwechselerkrankungen und Diabetes mellitus angegeben. Häufigere Angaben bezogen sich auch auf den kardiovaskulären Bereich, insbesondere eine Hypertonie.

Die bei den Visiten 4 und 5 durchgeführten Compliance-Kontrollen ergaben, daß die Medikation prüplangemäß in der PETN-3×50-mg und in der Plazebo-Gruppe zu 100% eingenommen wurde. In der PETN-150-mg-Gruppe betrug die Compliance-Rate 97%.

Wirksamkeit

In die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, deren ergometrisch bestimmte Belastungsdauer im Mittel 253 Sekunden betrug. Die Belastungsdauer in der Plazebo-Gruppe betrug 256,3±98,3 Sekunden. Die Belastungsdauer in der 3×50-mg-PETN-Gruppe betrug 250,0±113,2 Sekunden und die in der 1×150-mg-PETN-Gruppe 254,3±116,6 Sekunden. Die Belastungsdauer zum Zeitpunkt der Visite 2 war somit innerhalb der Gruppen vergleichbar. Durch die Gabe von Nitroglyzerin zur Feststellung der Nitratresponse konnte diese Belastungsdauer deutlich gesteigert werden. Sie nahm in allen 3 Gruppen um über 40% zu. Die Zunahme betrug in der Plazebo-Gruppe 114,4 Sekunden, in der 3×50 mg-PETN-Gruppe 121,3 Sekunden und in der 1×150-mg-PETN-Gruppe 111,1 Sekunden. Die Nitratresponse war somit in den Gruppen vergleichbar und die Kriterien zur Randomisierung damit erfüllt (Tabelle 2).

Zielparameter der Studie war die Veränderung der Zeit bis zum Abbruch der Ergometriebelastung nach eintägiger (Visite 4) sowie nach 14-tägiger Behandlung (Visite 5) gegenüber dem Vorbefund nach der Plazebo-wash-out-Phase (Visite 2). Während bei Besuch 2 der Belastungsversuch in allen Fällen wegen des Auftretens einer moderaten Angina-pectoris abgebrochen wurde, erfolgte der Abbruch bei Besuch 4 bzw. 5 auch aus anderen Gründen wie Erreichung der Grenzleistung und Erschöpfung etc. Die Bestimmung der Gesamtdauer des Belastungsversuches erfolgte somit als konservative Schätzung.

Die Ergebnisse (Tabelle 3) zeigen sowohl unter Nitrat-Therapie als auch unter Plazebo eine deutliche Verlängerung in der Zeit bis zum Abbruch des Ergometertests im Akut- und im chronischen Versuch. Die Wirkung von 3×50 mg PETN war größer als die von 1×150-mg-PETN. Die Differenz zwi-

Tabelle 2. Ergebnisse der Bestimmung des Nitratresponse in den Behandlungsgruppen. Angegeben ist der Mittelwert \bar{x} der Belastungsdauer [sec] und die Standardabweichung SD

| | Behandlungsgruppe | | | |
|---------------|-------------------|---------------------|----------------------|--|
| | Plazebo (n=36) | 3×50 mg PETN (n=39) | 1×150 mg PETN (n=39) | |
| Visite 2 | X±SD 256,3±98,3 | X±SD 250,0±113,2 | X±SD 254,3±116,6 | |
| Visite 3 | X±SD 370,7±125,3 | ѱSD 371,3±139,1 | X±SD 365,4±139,0 | |
| Differenz 3–2 | 114,4 (>40%) | 121,3 (>40%) | 111,1 (>40%) | |

Bewertung: Die Nitratresponse ist in den Gruppen vergleichbar. Die Kriterien zur Randomisierung sind erfüllt.

Tabelle 3. Belastungsdauer [sec] in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten

| | Behandlungsgruppe | Selver II fed ea | Maneyahrer Blance en |
|-------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|
| | Plazebo | 3×50 mg PETN | 1×150 mg PETN |
| Visite 2 (4 Tage Wash out) | X±SD 256,3±98,3 | X±SD 250,0±113,2 | X±SD 254,3±116,6 |
| Visite 4 (Akut) | X±SD 318,4±99,8 | X±SD 330,8±124,7 | X±SD 317,5±139,6 |
| Visite 5 (nach 14 Tagen) | X±SD 344,6±95,8 | X±SD 370,4±127,1 | X±SD 328,6±145,8 |
| Differenz | | | |
| V4-V2 | 62,1 | 80,8 | 63,3 |
| V5-V2 | 90,9 | 120,1 | 74,4 |

schen Visite 4 und 2 betrug in der 3×50-mg PETN-Gruppe 80,8 Sekunden und zwischen Visite 5 und 2 120,1 Sekunden. Die Response war in der 1×150-mg-PETN-Gruppe deutlich geringer. Sie betrug auch unter chronischen Bedingungen nur 74,4 Sekunden.

Der Plazebo-Effekt war sehr ausgeprägt. Er betrug als Differenz der Belastungsdauer zwischen Visite 4 und 2 ca. 60 Sekunden und zwischen Visite 5 und 2 ca. 90 Sekunden.

Die Auswertung pathologischer ST-Streckensenkungen, definiert als eine J-Punkt-Senkung >0,1 mV und einer ST-Senkung >0,1 mV 60 msec. nach dem J-Punkt ergab, daß nur 62% der Patienten der PETN-150-mg-Gruppe eine ST-Streckensenkung unter Kontrollbedingungen aufwiesen. In der PETN-3×50-mg-Gruppe waren es 67% und in der Plazebo-Gruppe 61%.

Das Auftreten der ST-Streckensenkung verminderte sich in den Therapie-Gruppen auf 47% (PETN 150) bzw. 58% (PETN 50). In der Plazebo-Gruppe war eine Änderung der ST-Senkung nicht zu beobachten.

Neben der Behandlungsdauer wurden die Häufigkeit und Intensität des Auftretens von Angina-pectoris-Anfällen sowie der Verbrauch an Kurzzeit-Nitra-

ten über die Dokumentation in Patiententagebüchern erfaßt. Anfallshäufigkeiten wurden transformiert in Häufigkeiten pro Woche. Die Intensitäten der Anfälle wurde an Hand einer 10 cm Analog-Skala ermittelt. Die Auswertung der Patienten-Tagebücher ergab, daß der Median der Anzahl von Angina-pectoris-Anfällen (Tabelle 4) während der Screening-Phase höher war als während der Behandlungswochen. Der Unterschied in der Zahl der Anfälle von der Screening-Phase zur Behandlungsphase war in der PETN-150-mg-Gruppe am höchsten. Der Medianwert betrug in der 150 mg Gruppe zwischen Visite 1 und Visite 4 drei Anfälle pro Woche und nahm unter chronischer Behandlung zwischen Visite 4 und Visite 5 auf einen Anfall pro Woche ab. In der PETN-3×50-mg-Gruppe betrug die Häufigkeit der Anfälle ausgedrückt als Medianwert zwei Anfälle pro Woche und nahm unter chronischer Behandlung auf null Anfälle ab. In der Plazebo-Gruppe nahm die Anfallhäufigkeit von 2 Anfällen pro Woche auf eine Anfall pro Woche ab.

Auch der mittlere Verbrauch von Kurzzeitnitraten (Tabelle 5) war in allen Behandlungsgruppen während der Screening-Phase höher als während der Behandlungswochen. Der Unterschied im Verbrauch von der Screening-Phase zur Behandlungsphase war in der PETN-150-mg-Gruppe am höchsten. In dieser Gruppe nahm der Gebrauch von Kurzzeit-Nitraten im Median von 2 (Visite 1–4) auf 0,5 (Visite 4–5) ab.

Die entsprechenden Werte für die PETN-3×50-mg-Gruppe betrugen 1,0 bzw. 0. In der Plazebo-Gruppe betrug die Abnahme des Gebrauchs an Kurzzeitnitraten im Median 2,0 (Visite 1–4) bzw. 1,0 (Visite 4–5).

Tabelle 4. Häufigkeit [n/Woche] der Angina-pectoris-Anfälle in den verschiedenen Behandlungsgruppen und Untersuchungsabschnitten

| Zeitraum | Behandlungsgruppe | | |
|------------|-------------------|--------------|---------------|
| | Plazebo | 3×50 mg PETN | 1×150 mg PETN |
| Visite 1–4 | Median = 2,0 | Median = 2,0 | Median = 4,0 |
| Visite 4–5 | Median = 1,0 | Median = 0 | Median = 1,0 |

Tabelle 5. Häufigkeit [n/Woche] der Verwendung von Kurzzeitnitraten in den verschiedenen Behandlungsgruppen und Untersuchungsabschnitten

| Zeitraum | Behandlungsgruppe | | |
|------------|-------------------|--------------|---------------|
| | Plazebo | 3×50 mg PETN | 1×150 mg PETN |
| Visite 1–4 | Median = 2,0 | Median = 1,0 | Median = 2,0 |
| Visite 4–5 | Median = 1,0 | Median = 0 | Median = 0,5 |

Verträglichkeit

Schwerwiegende (Tabelle 6) unerwünschte Ereignisse traten bei einem Patienten in der Screening-Phase auf. Bei diesem Patienten wurde während der Wash-out- und Screening-Phase also vor Randomisierung ein Phäochromozytom diagnostiziert. Im Verlauf der Behandlungsphase kam es zu zwei Studienabbrüchen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Bei einem Patienten kam es am 15. Behandlungstag (Visite 5) zu einer T-Negativierung, die jedoch durch den Prüfarzt als durch die Grunderkrankung bedingt eingestuft wurde. Ein weiterer Patient mußte aus der Untersuchung ausgeschlossen werden wegen einer Kreislaufreaktion nach 2 Hüben GTN (Nitrattest). Dieser Patient kollabierte während des Nitrattestes. Die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Zusammenfassung

Die vorgestellten Ergebnisse in der intention-to-treat-(ITT)Analyse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- PETN 3×50 mg verlängert die ergometrische Belastungszeit
- Die Wirksamkeit von 3×50 mg PETN nimmt mit der Behandlungsdauer zu
- PETN 1×150 mg zeigt in dieser Untersuchung keine von Plazebo unterschiedliche Zunahme der Belastungszeit
- PETN 3×50 und PETN 1×150 mg ist gut verträglich
- Die Plazeboeffekte müßten vertieft analysiert werden

Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen eine deutliche Wirksamkeit von PETN in der Dosierung von 3×50 mg bei einem sehr hohen Plazeboeffekt. Dieser hohe Plazeboeffekt könnte bedingt sein durch einen Trainingseffekt von insgesamt 4 Ergometer-Untersuchungen in einem Zeitraum von 21/2 Wochen. Als zusätzlicher Effekt kommt eine sehr kurze Behandlungs-/Beobachtungszeit in Betracht. Insbesondere bei einer längeren Behandlung könnte der Plazeboeffekt deutlich geringer werden. Gravierender für die Bewertung dieser Ergebnisse scheint allerdings die Definition des Patientengutes mit stabiler Angina pecto-

Tabelle 6. Auflistung der nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

- Pat.-Nr. 13: Erhöhung des Serumkreatinins (146 μmol/l) → reversibel
- Pat.-Nr. 43: Kopfschmerzen am 1. Behandlungstag
- Pat.-Nr. 44: Kopfschmerzen am 1. Behandlungstag
- Pat.-Nr. 105: Kopfschmerzen am 1.-3. Behandlungstag
- Pat.-Nr. 107: Flush am 1. Behandlungstag
- Pat.-Nr. 134: Patholog. rotes Blutbild bei bestehender Hyperurikämie
- Screening-Nr. 162: Druck im Kopf während der Wash-out- und Screeningphase

ris zu sein. Diese Definition ist sicherlich sehr weit gefaßt. Es muß ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß durch die subjektive Angabe Angina pectoris eine bestehende koronare Herzkrankheit nicht bewiesen ist. Dieses gilt umso mehr, wenn die Häufigkeit der Anfälle eher selten ist. Es wäre für zukünftige konkrete Schlußfolgerungen zulassende Untersuchungen sicherlich sinnvoll, nur Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit einzuschließen. Allerdings darf nicht außer acht gelassen werden, daß bei Untersuchung an einem solchen Patientengut häufig die Kritik geübt wird, daß Ergebnisse von einem derartig eingeschränkten Kollektiv nicht mehr repräsentativ für den allgemeinen klinischen Einsatz von Nitraten sind.

Auch der gewählte Zielparameter, Verlängerung der Belastungsdauer, bedarf einer kritischen Würdigung. Für die Wirksamkeit von antianginös wirkenden Substanzen scheint nach wie vor die Änderung der ischämischen Reaktion gemessen an der ST-Streckensenkung ein zumindestens für entscheindungsstützende Untersuchungen der geeignetere Parameter zu sein. Auch in dieser Untersuchung lieferte die ST-Streckensenkung einen deutlichen Beleg für die Wirksamkeit. Insbesondere traten bei diesem Parameter keine Plazeboeffekte auf. Wenn allerdings Patienten in Untersuchungen eingeschlossen werden, deren ST-Streckensenkung unter Belastung nach einer Plazebo-Wash-out-Phase mindestens 0,2 mV beträgt, dann stellt sich auch hier wieder die Frage nach der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse für den allgemeinen klinischen Einsatz.

Die vorliegenden Daten erlauben keine Schlußfolgerungen zu der ursprünglichen Fragestellung, ob die Entwicklung einer 1×täglichen Dosierung von PETN eine Erweiterung der therapeutiscen Möglichkeiten darstellen könnte. Hierzu wäre es sicherlich hilfreich und für weitere Entscheidungen sinnvoll, pharmakokinetische Untersuchungen durchzuführen, in denen die Pharmakokinetik von 3×50 mg PETN mit 1×150 mg PETN unter steady state Bedingun-

gen sowie unter Akutbedingungen untersucht wird.

Der ausgeprägte Plazebo-Effekt mit Anstieg der ergometrischen Belastungszeit am Ende der chronischen Behandlungsphase läßt einen deutlichen Trainingseffekt vermuten. Das gegenüber Plazebo stärkere Ansteigen der Belastungszeiten in den Nitratgruppen, insbesondere in der 3×50-mg-PETN-Gruppe kann als Hinweis für fehlende Nitrat-Toleranzausbildung gewertet werden, obwohl auch in dieser Gruppe ein Trainingseffekt in der selben Größenordnung wie der Plazebo-Gruppe unterstellt werden muß. Auch die Auswertung der ST-Streckensenkung unterstützt die These, daß PETN in der 3×täglichen Dosierung auch am Ende der chronischen Behandlungsphase voll wirksam ist und eine Nitrat-Toleranz, wie sie normalerweise bei anderen Nitraten unter 3×täglicher Gabe beobachtet werden kann, unwahrscheinlich ist.

In der Gesamtbewertung des randomisierten Patienten-Kollektivs fällt der eher untypisch hohe prozentuale Anteil von weiblichen Patienten auf. Für zukünftige Untersuchungen wäre es wichtig, auf eine epidemiologische repräsen-

tative Geschlechtsverteilung in den einzelnen Kollektiven zu achten.

Insgesamt konnte diese Studie die antianginöse Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit 3×50 mg PETN erneut belegen und den langjährigen klinischen Kenntnis- und Erfahrungsstand bereichern.

Literatur

- Arce-Gomez E et al (1980) Determination of ejection fraction by echocardiography in patients treated with PETN, Nouv Presse Med 9 (34 Supl):2458–2461
- Assmann J, Dück K-D (1989) Untersuchungen zum Langzeiteffekt verschiedener Nitrate bei ischämischer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Kardiologie 78(2):68–71
- Bassenge E (1994) Coronary vasomotor responses: Role of endothelium and nitrovasodilators. Cardiovasc Drugs Ther 8:601–610
- Bassenge E, Fink B (1996) Tolerance to nitrates and simultaneous upregulation of platelet activity prevented by enhancing antioxidant state. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 353:363

 367
- 5. Dück K-D et al (1998) Dosistitrierte PETN-Therapie bei stabiler Angina pectoris. In: Mutschler E, Schütz A, Schneider HT (Hrsg) Pentaerithrityltetranitrat, Basisdaten zum Risikomanagement der koronaren Herzkrankheit. Steinkopff, Darmstadt S 45–51
- Dück K-D, Richard F (1990) Langzeitnitrattherapie bei koronarer Herzkrankheit Wirkungsverlust durch Toleranzentwicklung? Z gesamte inn Med 45:736–741
- 7. Fink B et al (1996) Nicht intermittierende Langzeitverabreichung von Pentaerithrityltetranitrat führt überraschend zu toleranzfreier Koronar- und Venendilatation bei günstigen Thrombozytenaktivitätsmustern. In: Mutschler E, Schneider HT, Stalleicken D (Hrsg) Pentaerithrityltetranitrat. Experimentelle und klinische Befunde zu koronaler Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Steinkopff, Darmstadt S 26–32
- Hohlfeld T, Schrör K (1997) Hämodynamik und Plättchenfunktion an narkotisierten Schweinen nach i.v.-Gabe von PETN. In: Jähnchen E, Schneider HT, Stalleicken D (Hrsg) Pentaerithrityltetranitrat. Strukturchemische zellbiologische und klinische Perspektiven. Steinkopff, Darmstadt S 40–47
- 9. Kojda G et al (1994) Influence of atherosclerosis on vascular activity of different nitrovasodilators. In: Moncada S, Feelisch M, Busse R (Hrsg) The biology of nitric oxide. 3. Physiological and clinical aspects. Portland Press, London, p 208–211
- Kojda G et al (1995) In vivo effects of pentaerithrityl-tetranitrate and isosorbide-5-mononitrate on the development of aterosclerosis and endothelial dysfunction on cholesterol-fed rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 25:763–773
- 11. Kojda G et al (1997) Regression atherosklerotischer Gefäßlesionen und Besserung der Hemmung der endothelabhängigen Vasorelaxation durch Langzeittherapie mit Pentaerithrityltetranitrat. In: Jähnchen E, Schneider HT, Stalleicken D (Hrsg) Pentaerithrityltetranitrat, Strukturchemische, zellbiologische und klinische Perspektiven. Steinkopff, Darmstadt, S 9–14
- Luckow V et al (1995) Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Pentaerithrityltetranitrat und seinen Metaboliten. In: Schneider HT, Stalleicken D (Hrsg), Pentaerithrityltetranitrat, Beiträge zum klinischen und pharmakologischen Status. Steinkopff, Darmstadt, S 15–22
- 13. Noack E, Kojda G (1994) Pentaerithrityltetranitrat, Gesichertes und Neues zur Pharmakologie eines Langzeit-Nitrates. Steinkopff, Darmstadt
- 14. Pfaffenrath S et al (1997) Inzidenz von Kopfschmerzen als Nebenwirkung bei der Behandlung mit Nitraten: Ein doppelblinder Vergleich zwischen PETN, ISMN und Plazebo. In: Jähnchen E, Schneider HT, Stalleicken D (Hrsg.), Pentaerithrityltetranitrat, Strukturchemische, zellbiologische und klinische Perspektiven. Steinkopff, Darmstadt, S 48–56
- 15. Silber S, Krause KH, Garner Ch, Theisen K, Jahrmärker H (1983) Antiischemic effects of an 80 mg tablet of isosorbide dinitrate in sustained release form before and after 2 weeks treatment with 80 mg once or twice daily. Zeitschrift für Kardiologie, 72 (Suppl 3):211-217
- Silber S, Vogler AC, Spiegelsberger F, Vogel M, Theisen K (1988) Antiischemic Effects of a Newly Developed Capsule Containing 120 mg Isosorbide Dinitrate in Sustained Release Form. Am J Cardiol 61:1352–1353
- 17. Silber S, Vogler AC, Krause KH, Vogel M, Theisen K (1987) Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. Am J Med 83:860–870
- 18. Silber S (1990) Nitrates: Why and how should they be used today? The current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate. Eur J Clin Pharmacol, 38:35–51
- Silber S (1996) Besonderheiten der Angina-pectoris-Therapie mit Nitraten. Herz, 21 (Suppl 1):4– 21