

Sind Langzeitnitrate bei Angina pectoris medizinisch noch gerechtfertigt?

C. Müller-Löbnitz

Zusammenfassung

Hintergrund: Nitrate werden in der Praxis sowohl zur raschen Linderung akuter Angina pectoris-Symptome als auch zur langfristigen Vermeidung ischämischer Beschwerden routinemäßig eingesetzt. Bei Langzeit-Nitrattherapie drohen jedoch Nitrattoleranz und unzureichende Wirksamkeit. Außerdem sind die prognostischen Auswirkungen kritisch.

Methodik: Diese Übersicht analysiert die vorliegende Literatur zur Langzeit-Nitrattherapie unter besonderer Berücksichtigung von Belastungsdauer, Wirksamkeit bei mikrovaskulärer Angina pectoris und harter Endpunkte wie der Langzeit-Mortalität.

Ergebnisse: Für den Endpunkt Belastungsdauer wurde bisher nur eine aktuelle randomisierte, placebokontrollierte Studie publiziert. In dieser Studie steigerte Pentaerithrityltetranitrat (PETN) die Belastungsdauer von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris im Vergleich zu Placebo nicht. Eine große polnische Untersuchung zeigte, dass viele Patienten trotz Nitrat-Langzeittherapie weiter symptomatisch sind. Mehrere kleinere Untersuchungen demonstrierten, dass Nitrate bei mikrovaskulärer Angina pectoris keinen oder nur einen unzureichenden Effekt auf Symptomatik und Belastbarkeit haben.

Für die Beurteilung längerfristiger Nitrategieffekte (> 1 Jahr) liegen eine randomisierte Studie sowie Post hoc-Analysen der Nitrategieffekte aus mehreren größeren Studien vor (u. a. MDPIT, ATLAS). In den Analysen wurde konsistent eine Steigerung der kardialen Mortalität unter längerfristiger Nitrattherapie beobachtet (bis zum 4-fachen). Die Langzeit-Nitrattherapie war ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität.

Eine besondere Gefährdung besteht möglicherweise für Angina pectoris-Patienten mit Diabetes mellitus und mit mikrovaskulären Gefäßveränderungen. Bei diesen Patienten addieren sich diabetes- und nitratbedingte Endothelschäden. Hinzu kommt häufig ein reduzierter Nitrategieffekt.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit und Angina pectoris ist eine Dauertherapie mit lang wirkenden Nitraten häufig unzureichend und mit erheblichen Langzeitrissen verbunden. Alternativen zur Langzeit-Nitrattherapie bei Angina pectoris sind bereits verfügbar und sollten verstärkt in Betracht gezogen werden. Die Wahl des Antianginosums bei Angina pectoris sollte sich an der zugrunde liegenden Ursache orientieren.

Schlüsselwörter: makrovaskuläre Vasodilatation · mikrovaskuläre Angina pectoris · Nitrattoleranz · Endpunkt kardiale Mortalität · endotheliale Dysfunktion · Cleopatrastudie

1. Einleitung

Angina pectoris ist das führende Symptom der myokardialen Ischämie. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris unterscheiden zwischen drei verschiedenen Formen:¹ erstens der klassischen chronischen Angina pectoris aufgrund von Stenosen größerer Koronararterien, zweitens der Angina pectoris aufgrund mikrovaskulärer Dysfunktion (früher auch „Syndrom X“ genannt) und drittens der vasospastischen Angina pectoris. Die

Behandlung der Angina pectoris erfolgt in der Regel symptomatisch und zielt auf die Linderung des Ischämieschmerzes und die Verbesserung der kardialen Belastungsdauer ab. Zusätzlich spielt die Prävention kardialer Ereignisse und damit die Beeinflussung der Langzeit-Prognose eine Rolle. In der Regel werden diese Behandlungsziele mit einer Kombinationstherapie aus antianginösen Substanzen und Arzneimitteln zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs angestrebt.

In der Praxis spielen Nitrate bei symptomatischen Angina pectoris-Patienten seit Jahrzehnten sowohl für die kurzfristige Symptomlinderung als auch für die langfristige Vorbeugung ischämischer Beschwerden eine wichtige Rolle. In Deutschland kommen insbesondere Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin), Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbit-5-Mononitrat (ISMN), Pentaerithryltetranitrat sowie Molsidomin zum Einsatz. Nitrate stehen sowohl als kurz wirksame Formen zur sofortigen Symptomlinderung (Sprays und Sublingual-Tabletten für die mucosale Applikation) als auch als orale Retard-Formulierungen für die Dauertherapie zur Verfügung.

Während einerseits der therapeutische Wert kurz wirksamer Nitrate allgemein anerkannt und unumstritten ist, dass sie nämlich bei akuter Angina pectoris-Symptomatik die Beschwerden schnell und effektiv lindern, wird andererseits über die Effektivität einer Dauertherapie mit lang wirksamen Nitraten zunehmend kontrovers diskutiert, da die schmerzlindernde Wirkung durch Toleranzentwicklung beeinträchtigt wird, eine Verbesserung der Belastungsdauer nicht zweifelsfrei nachgewiesen ist und die Prävention kardialer Ereignisse nicht belegt ist. Die meisten Nitrat-Studien untersuchten nur die kurzfristige symptomatische Wirksamkeit oder mittelfristig die Effekte auf die Belastungsdauer. Hinzu kommt, dass Nitrate aufgrund ihres makrovaskulären Wirkmechanismus nur bei klassischer Angina pectoris die Beschwerden reduzieren, Patienten mit mikrovaskulärer Angina von dieser Substanzgruppe jedoch nicht profitieren. Außerdem wurden bisher mit Langzeitnitraten keine randomisierten Outcome-Studien mit genügend großen Fallzahlen und mit patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt, wie sie inzwischen für andere wichtige kardiovaskuläre Interventionen zur Verfügung stehen. Die Auswirkungen einer Dauertherapie mit dieser Substanzklasse auf die Langzeitprognose bleiben deshalb unklar.

Die ungenügende Datenlage zugunsten einer Nitrat-Dauertherapie von stabilen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) spiegelt sich in den ESC-Leitlinien wider.¹ Während kurz wirksame Nitrate zur raschen Beschwerdelinderung zusätzlich zur Herzfrequenzsenkung mit Betablockern oder Calciumantagonisten empfohlen werden (Empfehlungsgrad I B), beträgt der Empfehlungsgrad für lang-wirksame Nitrate lediglich IIa B (widersprüchliche Evidenz, jedoch zugunsten der Intervention). Ähnliche Empfehlungen spricht die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) chronische KHK aus:² Sie empfehlen ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen bei stabiler Angina pectoris, schränken aber die Anwendung von Nitraten und Nitratanaloga auf die symptomatische Behandlung der Angina pectoris ein.

Die Leitlinien heben darüber hin-

aus die Bedeutung der mikrovaskulären Angina pectoris hervor.¹ Sie verweisen auf die große Variabilität der klinisch-pathologischen Korrelation zwischen Koronar Anatomie und ischämischer Symptomatik. Auch bei normalen Koronararterien kann eine mikrovaskuläre Angina pectoris mit hoher Morbidität, rezidivierendem Brustschmerz und häufigen stationären Einweisungen vorliegen.

Trotz niedrigen Empfehlungsgrads, unzuverlässiger oder fehlender Wirksamkeit bei mikrovaskulärer Angina pectoris und unbekanntem prognostischen Auswirkungen haben die lang wirkenden Nitrate ihren Platz im Versorgungsalltag bisher behauptet. Das lang wirkende Nitrat Pentaerithryltetranitrat war sogar lange Zeit in Deutschland das am häufigsten verordnete Präparat, obwohl die Substanz wegen bis dato fehlendem Wirksamkeitsnachweis nur gemäß einer fast 40 Jahre alten Übergangsregelung fiktiv als zugelassen gilt.³

Vielfach wird die Nitrattoleranz, d.h. das Nachlassen der Nitrat-Wirkung, als die einzige relevante Herausforderung bei einer längeren Nitrattherapie angesehen. Bisher galt dieses Phänomen vor allem als Effektivitätsproblem. Neuere Untersuchungen sprechen jedoch dafür, dass es bei Nitrattoleranz zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen, oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion kommt. Die Nitrattoleranz könnte somit auch ein relevantes Sicherheitsproblem für KHK-Patienten darstellen und eine Nitrat-Dauertherapie für Angina pectoris-Patienten möglicherweise sogar nachteilig sein. Außerdem wird bei Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris häufig eine Nitrattoleranz vermutet, obwohl bei diesen Patienten aufgrund der Wirkmechanismen kein Nitrat-Effekt zu erwarten ist.

Dieser Übersichtsartikel fasst die aktuelle Evidenz zur Nitrat-Therapie bei Angina pectoris zusammen. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf die mangelnde Wirksamkeit der Nitrate bei mikrovaskulärer Angina pectoris gelegt.

2. Pharmakologische Nitrat-Effekte

Vasodilatation

Nitrate sind Stickstoffmonoxid (NO)-Donatoren und potente Vasodilatoren.⁴ Freigesetztes NO aktiviert die intrazelluläre

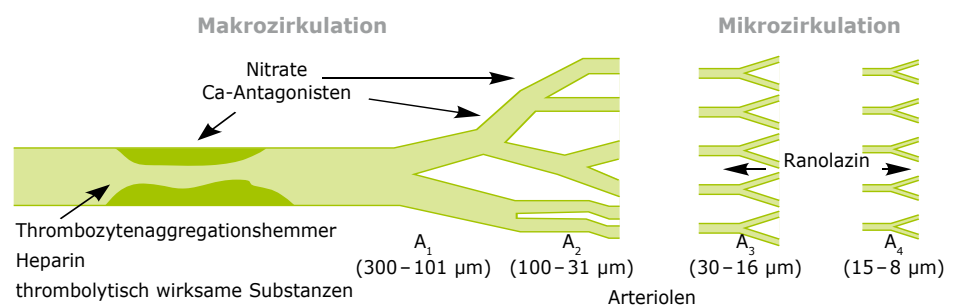


Abbildung 1. Angriffspunkte zur Verbesserung der myokardialen Perfusion bei Patienten mit Angina pectoris⁷

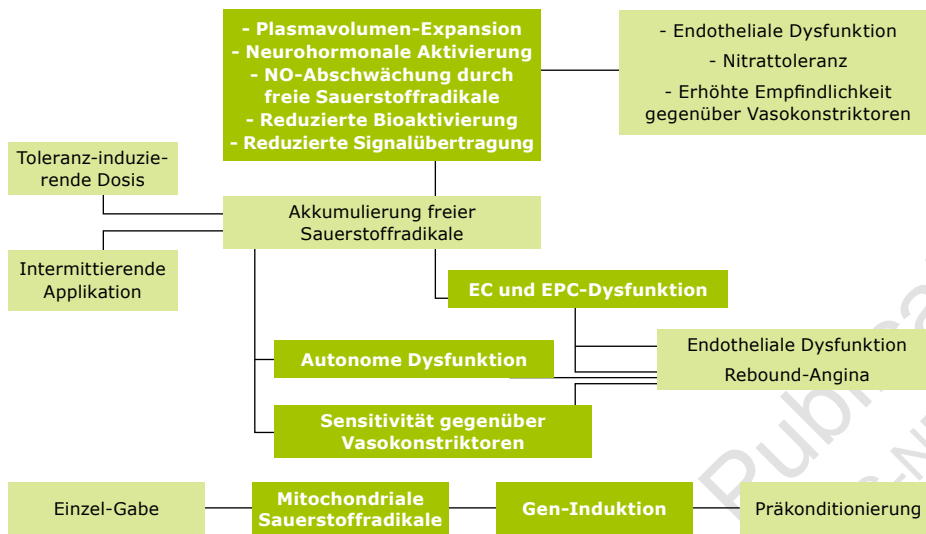


Abbildung 2. Übersicht über die nicht hämodynamischen Nitrat-Effekte. Bei Nitrattoleranz kommt es zur Akkumulation von freien Sauerstoffradikalen, oxidativem Stress, endothelialer Dysfunktion und verstärkter Sensitivität gegenüber Vasokonstriktoren⁹
 EC: Endothelzelle; EPC: Endotheliale Vorläuferzelle

Guanylyl-Zyklase, die Guanosin-Monophosphat in zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) umwandelt, das wiederum cGMP-abhängige Proteinkinasen aktiviert. Das Resultat ist eine Vasodilatation. NO fördert außerdem die Thrombozytenadhäsion und -aggregation und spielt bei der endothelialen Funktion, dem Gefäßwachstum und der myokardialen Kontraktilität eine wichtige Rolle.

Bei kurzfristiger Nitrattherapie bewirkt die Vasodilatation bei Patienten mit makrovaskulär bedingter Angina pectoris eine rasche kardiale Entlastung. Die Erweiterung der Kapazitätsvenen reduziert ventrikuläres Volumen und kardiale Vorlast, die systemische arterielle Dilatation und das reduzierte linksventrikuläres Volumen vermindern die Nachlast.⁴ Beide zusammen senken den myokardialen Sauerstoffbedarf und verbessern die subendokardiale Durchblutung. Nitrate reduzieren außerdem linksventrikulären und diastolischen Druck und vermindern die Herzspannung.⁵ Durch die Dilatation von Kollateralfäßen tragen Nitrate zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung ischämischer Areale bei. Die Gefahr eines koronaren Steals und einer folgenden myokardialen Ischämie ist gering, da Nitrate in therapeutischen Dosen den Widerstand der Koronargefäße nicht herabsetzen.⁶ Nitrate können deshalb bei Angina pectoris das Ungleichgewicht zwischen myokardialen Sauerstoffverbrauch und -bedarf vorteilhaft beeinflussen.

Um diese Nitrateffekte zielgerichtet zu nutzen, ist es erforderlich die Angina pectoris-Therapie an der Koronar解剖omie zu orientieren. (Abbildung 1).⁷ Nitrate verstärken die Vasodilatation größerer Gefäße, haben aber keinen Einfluss auf die Mikrozirkulation. Eine physiologisch basierte Nitrattherapie

kommt deshalb nur bei der klassischen Angina pectoris infrage.

Probleme bei Nitrattherapie

Aufgrund ihrer dominanten Wirkung auf die Makrozirkulation sind Nitrate nur bei einem Teil der Angina pectoris-Patienten symptomatisch wirksam. Ist die ischämische Symptomatik – bei intakter koronarer Makrozirkulation – durch Störungen in der Mikrozirkulation bedingt, ist von einer Nitrattherapie daher keine Symptomlinderung zu erwarten.

Bei Patienten mit makrovaskulärer Angina pectoris lässt die Wirkung zudem schnell nach, es kommt zur sog. Nitrattoleranz. Versuche, mit einer spezifischen Arzneimitteltherapie der Nitrattoleranz entgegenzuwirken, sind gescheitert. Einen interessanten Ansatzpunkt bot die bei Nitrattherapie beobachtete Stimu-

lation des sympathischen Nervensystems mit Aktivierung der Renin-Angiotensin-Achse und Expansion des Plasmavolumens. Das wurde lange Zeit als homöostatische Reaktion mit dem Ziel der Restauration des hämodynamischen Gleichgewichts mit der unerwünschten Folge einer Umkehrung des Nitrategie verstanden.⁸ Zahlreiche Studien suchten nach Möglichkeiten, diese Gegenregulation pharmakologisch zu verhindern. Allerdings waren Versuche mit ACE-Hemmern, AT₁-Blockern, Diuretika und anderen Substanzen nicht erfolgreich.⁸

Endotheliale Funktion

Neuere Befunde legen nahe, dass die Nitrattoleranz mit potentiell schädlichen Veränderungen wie z.B. Sympathikus-Aktivierung, erhöhtem oxidativen Stress und endothelialer Dysfunktion zusammenhängt.⁹ Bei Nitrattoleranz kommt es zur endothelabhängigen vermehrten Freisetzung von Sauerstoffradikalen (Abbildung 2).¹⁰ Die Akkumulation freier Sauerstoffradikale führt zu oxidativem Stress und beeinträchtigt die Endothel-Funktion. Schon mit den üblichen Isosorbid-5-Mononitrat-Dosierungen wurde die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion beobachtet.¹¹ Die Folge der Endothelschädigung ist eine zunehmende Vasokonstriktionsneigung (autonome Dysfunktion). Bei transdermaler Nitroglyzerin-Therapie nehmen vasokonstriktive Reaktionen der Koronararterien auf Acetylcholin und periphere Reaktionen auf Angiotensin II zu.¹² Das Risiko der Vasokonstriktion ist bei nitrattoleranten Personen erhöht, wenn die Plasma-Nitratkonzentration abfällt – ein Rebound-Phänomen.¹³ Einen Überblick über die dichotomen Nitrateffekte (Vasodilatation, aber auch Freisetzung von Sauerstoffradikalen

mit problematischen Folgen) gibt die **Abbildung 3**.

Experimentell wurde bei längerer Nitrattherapie außerdem eine vermehrte sympathische Aktivierung mit Reduktion vagaler Mechanismen wie Baroreflex und Herzfrequenzvariabilität beobachtet.¹⁴ Mögliche klinische Folge solcher Veränderungen könnte ein höheres Arrhythmie-Risiko sein, was sich bei KHK-Patienten unter Umständen negativ auf die Prognose auswirken kann.

Präkonditionierung

Bei kurzer Applikation wurde auch über potentiell protektive Nitrat-Effekte berichtet. So führte eine 2–4 stündige transdermale oder intravenöse Glyceroltrinitrattherapie zu einer ischämischen Präkonditionierung. Bei gesunden Probanden schützte Glyceroltrinitrat das vaskuläre Endothel nach experimenteller Ischämie und Reperfusion und bei KHK-Patienten verminderte es EKG-Veränderungen während der perkutanen Koronarintervention oder unter körperlicher Belastung.⁹ Diese Nitrat-Effekte hängen wahrscheinlich ebenfalls mit der Freisetzung von Sauerstoffradikalen zusammen.

3. Methodik der klinischen Analyse

Die Beurteilung und das Verständnis der Wirkungen einer Nitrattherapie zur Symptomlinderung und Steigerung der Belastungsdauer erfolgen auf der Basis der zielgerichteten, koronaratomieorientierten Behandlung der stabilen Angina pectoris. Dabei wird zwischen makro- und mikrovasculärer Angina pectoris sowie vasospastischer Angina pectoris unterschieden.

Der kurzfristige, schmerzlindernde Effekt bei makroskopischer Angina pectoris und der Benefit durch ischämische Präkonditionierung wird gegenüber der Nitrattoleranz und den möglichen negativen Langzeit-Auswirkungen aufgrund der Beeinträchtigung von endothelialer und autonomer vaskulärer Funktion unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz abgewogen. Die erforderliche evidenzbasierte Analyse sollte auf der Basis der langfristigen klinischen Konsequenzen einer Langzeit-Nitrattherapie erfolgen, idealerweise anhand von harten Outcome-Daten.

Die beste mögliche Evidenz, große randomisierte Outcome-Studien zur Therapie mit lang

wirksamen Nitraten bei Patienten mit Angina pectoris, liegt jedoch mit Ausnahme einer offenen älteren japanischen Untersuchung nicht vor. Die Beurteilung berücksichtigt deshalb zusätzlich zu der randomisierten japanischen Studie die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen, kürzere Studien zur Symptomlinderung und einer möglichen Verbesserung der Belastbarkeit bei Nitrattherapie, prospektive Kohortenstudien, retrospektive Untersuchungen sowie Analysen der Nitratteneffekte in randomisierten klinischen Studien, die jedoch primär nicht Nitratbezogene Fragestellungen untersuchten. Einen Überblick über die berücksichtigten Studien geben die **Tabellen 1** und **2**.

4. Experimentelle Untersuchungen

Eine experimentelle Studie beobachtete bei Langzeitbehandlung mit Isosorbit-5-Mononitrat (ISMN) eine endotheliale Dysfunktion und oxidativen Stress.¹⁵ 69 männliche Wistar-Ratten erhielten 7 Tage lang 75 mg/Tag ISMN oder Placebo. Mittels Immunhistochemie wurde in Aortenabschnitten die Endothelin-Expression bestimmt.

Während der 7-tägigen Behandlung kam es in diesem Experiment zu keiner Abnahme des Ansprechens auf ISMN. In der ISMN-Gruppe wurde jedoch eine endotheliale Dysfunktion beobachtet, was sich in einer ausgeprägten Verschiebung der dosisabhängigen Assoziation zu dem Endothelin-abhängigen Vasodilatator Acetylcholin manifestierte. Außerdem stiegen die

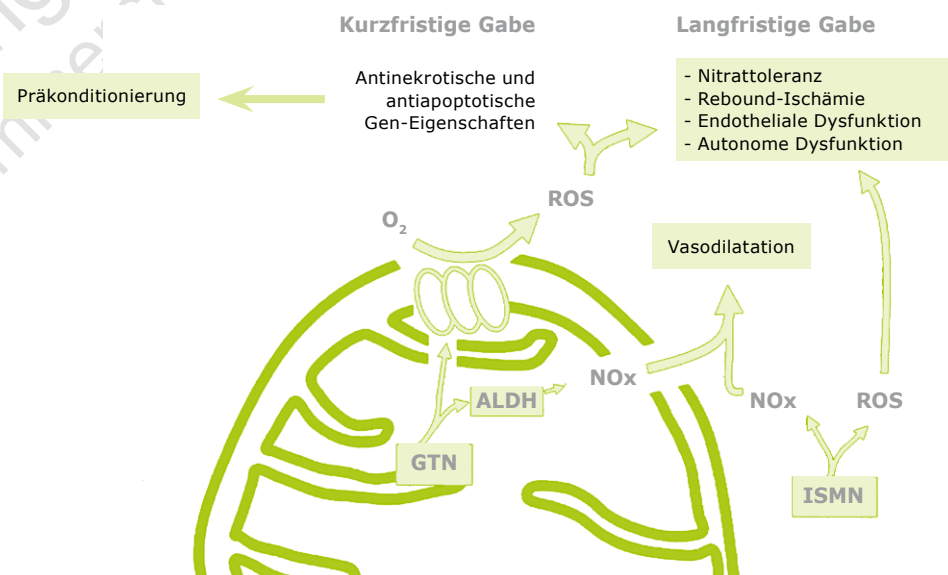


Abbildung 3. Dichotome biologische Wirkungen von Nitraten. Glyceroltrinitrat führt über Aldehyddehydrogenase (ALDH) zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), entkoppelt aber gleichzeitig die mitochondriale Atmungskette, was die Bildung von Sauerstoffradikalen auslöst. Akut führt Glyceroltrinitrat zu einer ischämischen Präkonditionierung. Isosorbit-5-Mononitrat (ISMN) bewirkt wegen seiner extramitochondrialen Aktivierung keine ischämische Präkonditionierung. Bei chronischer Gabe führt die nitratinduzierte Freisetzung von Sauerstoffradikalen zu Rebound-Ischämie, endothelialer und autonomer Dysfunktion und der Oxidierung einer kritischen Thiolgruppe an der aktiven Stelle der ALDH.⁹

Tabelle 1: Übersicht über Studien zur Kurzzeittherapie mit Nitraten

Studie	Jahr	Design, Dauer	Indikation	n	Nitrattherapie	Vergleichs-therapie	Endpunkte	Ergebnisse
Cleo-patra ¹⁸	2013	Randomisiert, 12 Wochen	Stabile AP	655	PETN, 80 mg 2-mal täglich	Placebo	Belastungsdauer	Keine signifikante Verbesserung der Belastungsdauer mit PETN (+77,7 Sek. vs. +67,9 Sek.; p = 0,423)
ATP ¹⁹	2004	Beobachtend	Stabile KHK	7.420	Lang wirkende Nitrate	–	Symptomatik	85 % hatten trotz Therapie weiter anginöse Symptome
Russo ²⁰	2013	Vergleich zweier Kohorten	Mikro- und makrovaskuläre AP	53	ISDN 5 mg	–	Belastung	Weiterhin ST-Streckensenkungen unter Belastung bei 86 % der Patienten mit mikrovaskulärer AP
Lanza ²¹	1994	Vergleich zweier Kohorten	Mikro- und makrovaskuläre AP	51	ISDN 5 mg	–	Herzfrequenz bei Belastung	Keine Steigerung der Herzfrequenz bei 1 mm ST-Streckensenkung
Lanza ²²	1999	Cross over	Mikrovaskuläre AP	10	Atenolol, Amlodipin, ISMN	–	Brustschmerz-episoden	Signifikante Verbesserung nur mit Atenolol, keine signifikante Beeinflussung durch Amlodipin oder ISMN
GISSI-3 ³⁰	1994	Randomisiert, 6 Wochen	Myokardinfarkt	19.394	Glyceroltrinitrat, 24 Std. i.v., dann 10 mg/Tag transdermal	Offene Kontrolle, keine Nitrate	Mortalität, Mortalität plus schwere ventrikuläre Dysfunktion	Keine Reduktion von Mortalität und Mortalität plus schwere ventrikuläre Dysfunktion durch Nitrattherapie (HR 0,94, 95 % CI: 0,84-1,05 bzw. HR: 0,94, 95 % CI 0,87 – 1,02)
ISIS-4 ³¹	1995	Randomisiert, 4 Wochen	Myokardinfarkt	58.050	Mononitrat 30–60 mg	Placebo	5-Wochen-Mortalität	Keine Mortalitätsreduktion mit Mononitrat (7,34 % vs. 7,54 %)

AP: Angina pectoris; ISDN: Isosorbiddinitrat; ISMN: Isosorbid-5-Mononitrat; HR: Hazard Ratio; wCI: Konfidenzintervall; PETN: Pentaerithryltetranitrat

Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und die Aktivität der NADPH (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotidphosphat)-Oxidase in Aorta, Herz und Blut an. ISMN steigerte zudem die Expression von NADPH-Subeinheiten und verursachte eine Abkoppelung der endothelialen NO-Synthase.

Eine weitere experimentelle Untersuchung beobachtete eine Beeinträchtigung der funktionellen Sympathikolyse bei Ratten und bei gesunden Freiwilligen unter chronischer Gabe von Glyceroltrinitrat und Nitrattoleranz aufgrund einer Glyceroltrinitrat-induzierten erhöhten Produktion freier Sauerstoffradikale.¹⁶ In einer kleinen Human-Studie wurde eine erhöhte koronare Vasokonstriktion bei Dauergabe von Glyceroltrinitrat beobachtet.¹⁷

5. Untersuchungen zu Symptomlinderung und Belastungsdauer

Während der akut schmerzlindernde Effekt einer Behandlung mit kurz wirksamen Nitraten allgemein anerkannt ist, werden die Effekte einer Dauertherapie mit lang wirkenden Nitraten auf die Belastungsdauer kontrovers diskutiert. Zu diesem Endpunkt liegt lediglich eine aktuelle, den Anforderungen entsprechende,

randomisierte prospektive, placebokontrollierte Studie, die mit Pentaerithryltetranitrat durchgeführt wurde, vor.¹⁸

Pentaerithryltetranitrat bei chronisch stabiler Angina pectoris – die CLEOPATRA-Studie

Eine größere, 12-wöchige, randomisierte klinische Studie beobachtete bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris und Betablocker-Therapie mit dem lang wirkenden Nitrat Pentaerithryltetranitrat keinen positiven Effekt auf die Belastungsdauer im Vergleich zu Placebo.¹⁸

Die CLEOPATRA-Studie randomisierte 655 Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris zu 80 mg Pentaerithryltetranitrat zweimal täglich (n = 328) oder Placebo (n = 327). Zusätzlich erhielten die Patienten die übliche Standardtherapie (u.a. Beta-Blocker ca. 85 %, Thrombozytenaggregationshemmer 95 %, ACE-Inhibitoren/AT₁-Antagonisten 76 %). Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war die Veränderung der Belastungsdauer bei Laufbanduntersuchung nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert mit Pentaerithryltetranitrat versus Placebo. Sekundäre Endpunkte waren die Belastungsdauer nach 6 Wochen, die Zeit bis zum Beginn der Angina pectoris-

Tabelle 2: Überblick über Studien zur Nitrat-Langzeittherapie

Studie	Jahr	Design, Dauer	Indikation	n	Nitrattherapie	Vergleichs-therapie	Endpunkte	Ergebnisse
Ishikawa ³²	1996	Randomisiert, 18 Monate	Myokardinfarkt	1.002	ISDN 20 mg retard 2-mal täglich; 40 mg/Tag ISDN transdermal; Glyceroltrinitrat 25 mg/Tag transdermal	Keine Nitrattherapie	Kardiale Ereignisse (nicht tödliche und tödliche Reinfarkte; Tod durch Herzinsuffizienz, plötzlicher Tod	Signifikant mehr kardiale Ereignisse in der Nitratgruppe (6,6 % vs. 3,1 %; $p < 0,05$)
MSMI ³³	1999	Prospektiv, beobachtend; retrospektive Analyse des Nitrategieffektes 6–43 Monate	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris	1.042	Nitrate	Keine Nitrate	Kardiale Mortalität	Erhöhte kardiale Mortalität bei Nitrattherapie (4,2 % vs. 0,9 %; $p = 0,001$)
MDPIT ³³	1999	Randomisiert (Diltiazem vs. Placebo); retrospektive Analyse des Nitrategieffektes 12–52 Monate	Myokardinfarkt	2.466 bzw. 1.779	Nitrate	Keine Nitrate	Gesamt-Mortalität, kardiale Mortalität (primär für den Diltiazem-Effekt)	Erhöhte kardiale Mortalität bei Nitrattherapie (8,70 % vs. 5,03 %; $p = 0,002$)
ATLAS ³⁴	2003	Randomisiert (Lisinopril vs. Placebo); retrospektive Analyse des Nitrategieffektes median 46 Monate	Herzinsuffizienz	3.164	Lang wirksame Nitrate	Keine lang wirksamen Nitrate	Gesamt-Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, plötzlicher Tod	HR mit lang wirkenden Nitraten vs. keine lang wirkenden Nitrate für Gesamt-Mortalität 1,241 ($p < 0,0001$), kardiovaskuläre Mortalität 1,289 ($p < 0,0001$), plötzlicher Tod 1,351 ($p < 0,001$)
Kosugi ³⁵	2011	Prospektive Kohortenstudie median 70,5 Monate	Vasospastische Angina pectoris	231	Nitrate (n = 86)	Keine Nitrate (n = 145)	Kardiale Ereignisse	Signifikant mehr kardiale Ereignisse in der Nitratgruppe (19,8 % vs. 8,3 %; $p = 0,015$)
Nagao ³⁶	2000	Retrospektiv 5 Jahre	Myokardinfarkt, thrombolytische Therapie	297	Nitrate (n = 222)	Keine Nitrate (n = 75)	Kardialer Tod plus nicht-tödlicher Reinfarkt	Nach Adjustierung für das Alter: Nitrate 9,8 %; Kontrollen 5,7 %; $p = 0,23$)

HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall

Beschwerden, die Zeit bis zum Auftreten einer limitierenden Angina pectoris und die Zeit bis zur Entwicklung einer ST-Streckensenkung von 1 mm.

Die Patienten waren durchschnittlich 63 Jahre alt und hatten alle eine nachgewiesene KHK – davon etwa ein Drittel eine Myokardinfarkt-Anamnese sowie ungefähr ein Viertel eine Revaskularisierungs-Anamnese. Während der 12-wöchigen Behandlung verbesserte sich die Belastungsdauer bei der Laufbanduntersuchung in Verum- und Placebogruppe in vergleichbarer Weise ($77,7 \pm 119,1$ Sekunden mit 80 mg Pentaerithryltetranitrat zweimal täglich versus $67,9 \pm 108,5$ Sekunden mit Placebo; $p = 0,423$). Auch bei Patienten mit geringer Ausgangsbelastungsdauer (≤ 9 Minuten) verfehlte der Pentaerithryltetranitrat-Effekt im Vergleich zu Placebo die Signifikanzschwelle ($p = 0,54$). Ein gewisser Effekt wurde lediglich in einer zusätzlichen Analyse bei Patienten mit refraktärer

Angina pectoris trotz antianginöser Basistherapie und Ausgangs-Belastungsdauer ≤ 9 Minuten ($n = 120$) beobachtet.

Polish, Multicentre Angina Treatment Pattern (ATP) study

Die Polish, Multicentre Angina Treatment Pattern study dokumentierte unter Real-Life-Bedingungen den unzureichenden Effekt von lang wirkenden Nitraten in einer breiten Population von Patienten mit stabiler Angina pectoris. Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wurden 7420 Patienten mit stabiler KHK behandelt.¹⁹ 49 % waren Männer, das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre und die mittlere Krankheitsdauer 7,4 Jahre. Nur bei 5 % war die KHK-Diagnose angiographisch bestätigt worden.

90 % der Patienten erhielten lang wirkende Nitrate, 51 % ACE-Hemmer, 48 % Beta-Blocker, 31 % Calcium-Antagonisten

und 71 % Thrombozytenaggregationshemmer. Trotz der intensiven medikamentösen Behandlung litten 85 % weiter unter anginösen Symptomen.

Mikrovaskuläre Angina pectoris

Die Ergebnisse einer aktuellen italienischen Studie zeigen, dass selbst kurz wirksame Nitrate bei mikrovaskulärer Angina pectoris keine positiven Effekte auf die Belastungsdauer haben, da der dilatatorische Nitrat-Effekt auf kleine Gefäße gering ist.²⁰ Die Patienten entwickelten bei Belastung trotz unauffälligem Koronar-Angiographiebefund (keine Stenosen) typische ischämische Beschwerden.

Die Studienleiter verglichen die Belastungsdauer nach Nitratgabe bei Patienten mit stabiler Belastungs-Angina pectoris und nachgewiesener obstruktiver KHK (n = 25) und bei Patienten mit normalem makroskopischen Koronararterienbefund und mikrovaskulärer Angina pectoris (n = 29). Der erste Kontroll-Belastungstest erfolgte in beiden Gruppen vor der Intervention, ein zweiter nach Gabe von 5 mg ISDN. Außerdem wurde der Blutfluss in der Arteria coronaria sinistra nach Applikation von 25 µg Glyceroltrinitrat mittels transthorakaler Doppler-Echokardiographie bestimmt.

Während des Kontroll-Belastungstests wurden bei 90 % der Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris und bei 96 % der Patienten mit Angina pectoris und obstruktiver KHK ST-Streckensenkungen ≥ 1 mm beobachtet. Nach Nitrat-Gabe traten während der Belastung weiterhin bei 25 (86 %) Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris ST-Streckensenkungen auf, jedoch nur bei 14 (56 %) der obstruktiven KHK-Patienten ($p = 0,01$). Der Anstieg des koronaren Blutflusses nach Gabe von Glyceroltrinitrat war bei Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris signifikant geringer als bei Patienten mit makrovaskulärer KHK und Angina pectoris. Bei mikrovaskulärer Angina pectoris gab es unter Belastung unter Nitrattherapie eine signifikante Korrelation zwischen der Herzfrequenz während der ST-Streckensenkung und der Reaktion des koronaren Blutflusses auf Glyceroltrinitrat ($p = 0,04$).

Die Autoren schlussfolgern, dass kurz wirksame Nitrate zwar die Belastbarkeit und den koronaren Blutfluss von Patienten mit obstruktiver koronarer Herzkrankheit steigern, bei mikrovaskulärer Angina pectoris aber in der Regel keinen Effekt haben. Der fehlende Nitrategieffekt bei mikrovaskulärer Angina pectoris könnte mit der geringeren nitratabhängigen Dilatation der Mikrogefäße zusammenhängen.

Eine weitere italienische Untersuchung, die die Effekte von sublingualen Nitraten bei Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris mit den Effekten bei makrovaskulärer Angina pectoris verglich, beobachtete ebenfalls eine fehlende Nitratwirkung bei Patienten mit normalen Koronararterien.²¹ Die Italiener behandelten 18 Patienten mit Belastungsangina und normalen Koronararterien sowie 33 Patienten mit dokumentierter makrovaskulärer KHK mit 5 mg Isosorbiddinitrat sublingual.

Alle Patienten hatten während des Kontroll-Belastungstests eine ST-Streckensenkung ≥ 1 mm.

Bei makrovaskulärer Angina pectoris war die Herzfrequenz bei 1 mm Streckensenkung nach Gabe von Isosorbiddinitrat signifikant höher als bei der Kontrolluntersuchung (126 vs. 104 Schläge/Minute; $p < 0,01$). Im Vergleich dazu wurde bei Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris kein Unterschied beobachtet (125 vs. 126 Schläge/Minute). Bei den Patienten mit makrovaskulärer Angina pectoris verbesserten sich ebenfalls die Zeit bis zur Senkung der ST-Strecke um 1 mm und die Belastungsdauer, während es bei mikrovaskulärer Angina keine Unterschiede gab.

Die Autoren schlussfolgern, dass die fehlende symptomlindernde Nitrat-Wirkung bei mikrovaskulärer Angina pectoris dafür spricht, dass die Freisetzung von Stickstoffmonoxid bei diesen Patienten pathophysiologisch wahrscheinlich keine Rolle spielt.

Eine Cross over-Studie mit Atenolol, Amlodipin und Isosorbid-5-Mononitrat beobachtete bei 10 Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris lediglich mit Atenolol signifikante Verbesserungen der Brustschmerzepisoden, während die anderen beiden Substanzen keine Effekte hatten.²²

Bei mikrovaskulärer Angina pectoris könnte die endotheliale Funktion eine besondere Bedeutung haben.²³ Eine italienische Studie untersuchte die Langzeitentwicklung von 42 Frauen mit neu aufgetretener Angina pectoris und Nachweis von reversiblen myokardialen Perfusionsdefekten in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) aber normaler Koronarangiographie. Bei 22 Frauen lag eine endotheliale Dysfunktion (Vasodilatation nach Acetylcholin-Gabe während der Herzkatheteruntersuchung) vor, 20 hatten eine normale Endothelfunktion. Bei der Nachuntersuchung nach durchschnittlich 10,3 Jahren wurde bei allen 13 symptomatischen, Acetylcholin-positiven Patienten angiographisch eine KHK nachgewiesen. Negative Nitrate-Effekte auf die Endothelfunktion könnten in dieser Patientengruppe von besonderer Relevanz sein.

Diabetes

Patienten mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von koronarer Herzkrankheit und Angina pectoris. Aktuelle Daten sprechen dafür, dass diese Komplikationen mit dem bei Diabetes erhöhten oxidativen Stress zusammenhängen könnten.²⁴ Erhalten Patienten mit Diabetes lang wirksame Nitrate addieren sich Nitrat-bedingter und Diabetes-assoziiertes oxidativer Stress. Dadurch kann es zu einer gesteigerten Beeinträchtigung der endothelialen Funktion und einer Reduktion der Nitrat-Wirkung kommen. Ein weiterer Faktor ist die nitratinduzierte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), das bei Diabetes ebenfalls aktiviert ist.

Klinische Untersuchungen beobachteten ein verringertes Ansprechen auf Nitrate bei Patienten mit Diabetes mellitus.^{25,26} Dafür könnte jedoch nicht nur der verminderte Nitrategieffekt auf

die Mikrozirkulation bei Patienten mit Diabetes verantwortlich sein, sondern das verminderte Ansprechen könnte auch mit der höheren Prävalenz der mikrovaskulären Angina pectoris aufgrund von Mikroangiopathien in dieser Population zusammenhängen. Gleichzeitig leiden Diabetiker jedoch besonders häufig unter rezidivierenden Myokardischämien.

Außerdem sollte die Rolle des vaskulären Endothelin-1 in diesem Prozess diskutiert werden. Isosorbid-5-Mononitrat erhöhte die Freisetzung des vasokonstriktiv wirkenden Endothelin-1,¹⁵ während bei Diabetes gleichzeitig die endogene, Endothelin-1-vermittelte Vasokonstriktion über den Endothelin-A-Rezeptor gestört ist.²⁷

Der meist unzureichende Effekt lang wirkender Nitratre bei Patienten mit Diabetes mellitus geht einher mit einer besonderen Behandlungsbedürftigkeit dieser Population. Hinzu kommt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate von Typ-2-Diabetikern und KHK bei interventioneller Therapie (Revaskularisation) und medikamentöser Therapie vergleichbar ist.²⁸ Bei Diabetikern ist deshalb eine wirksame medikamentöse Therapie, die auch bei mikrovaskulär bedingter Angina pectoris effektiv ist, besonders dringend erforderlich.

6. Kurzzeittherapie nach Myokardinfarkt

Glyceroltrinitrat ist zwar bei ischämischen Episoden von Patienten mit instabiler Angina pectoris akut symptomatisch wirksam,²⁹ zwei große randomisierte Studie belegen jedoch, dass die Substanz die Kurzzeitmortalität (bis zu 6 Wochen nach Ereignis) von Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht beeinflusst.^{30,31}

Die randomisierte GISSI-3-Studie untersuchte bei 19.394 Patienten den Einfluss von Lisinopril, transdermalem Glyceroltrinitrat oder der Kombination beider Substanzen auf die ventrikuläre Funktion und die Mortalität von Patienten nach akutem Myokardinfarkt.³⁰ Innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis wurden die Patienten nach einem 2x2-Schema zu 6 Wochen Lisinopril (initial 5 mg/Tag, danach 10 mg/Tag) oder zur offenen Kontrollgruppe sowie Glyceroltrinitrat (24 Std. intravenös, danach 10 mg/Tag transdermal) oder zur offenen Kontrollgruppe randomisiert.³¹

Die 6-Wochen-Mortalität betrug 6,7 %. Während Lisinopril die Mortalität und den kombinierten Endpunkt Mortalität plus schwere ventrikuläre Dysfunktion signifikant reduzierte (Hazard Ratio 0,88 [95 % CI 0,79 – 0,99] bzw. 0,90 [95 % CI 0,84 – 0,98]), hatte Glyceroltrinitrat auf dieselben Endpunkte keine signifikanten Effekte (Hazard Ratio 0,94 [95 % CI 0,84 – 1,05] bzw. 0,94 [95 % CI 0,87 – 1,02]).

In der ISIS-4-Studie wurden 58.050 Patienten nach einem 2x2x2-Schema zu 4 Wochen Captopril (initial 6,25 mg/Tag, danach Titration auf bis zu 50 mg/Tag) oder Captopril-Placebo, kontrolliert freigesetztes Mononitrat (initial 30 mg/Tag, danach Titration auf bis zu 60 mg/Tag) oder Placebo sowie zu Magnesiumsulfat oder offene Kontrolle randomisiert.³¹ Während Captopril die 5-Wochen-Mortalität signifikant senkte (7,19 %

vs. 7,69 %; $p = 0,02$), beeinflusste die Mononitrat-Therapie die Mortalität nicht signifikant (7,34 % vs. 7,54 %).

7. Prognostische Wirksamkeit

Randomisierte Langzeitdaten

Für die Beurteilung der Nitrat-Effekte auf der Basis von harten, über einen längeren Zeitraum erhobenen Outcome-Parametern liegt nur eine randomisierte japanische Studie (durchschnittliche Beobachtungsdauer 18 Monate) vor. Die Studie registrierte eine Verdoppelung der Inzidenz kardialer Ereignisse bei KHK-Patienten nach Myokardinfarkt unter Behandlung mit lang-wirksamen Nitraten.³²

1.002 Patienten mit Myokardinfarkt wurden zu lang-wirksamen Nitraten (orales ISDN 20 mg 2-mal täglich, transdermales ISDN 40 mg/Tag, transdermales Glyceroltrinitrat 25 mg/Tag) oder zu keiner Nitrattherapie (Kontrollen) randomisiert. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von nicht tödlichen Rezidivinfarkten, fatalen Herzinfarkten, Tod durch Herzinsuffizienz oder plötzlicher Tod. Innerhalb der durchschnittlich 18 Monate langen Beobachtungsperiode hatten 41 der 621 Nitratpatienten (6,6 %) ein kardiales Ereignis im Gegensatz zu lediglich 12 von 381 Patienten (3,1 %) der Kontrollgruppe ($p < 0,05$, **Abbildung 4**).

Studien-Analysen

Weitere klinische Hinweise auf mögliche unerwünschte kardiovaskuläre Effekte einer Langzeitbehandlung mit Nitraten lieferte eine japanische Analyse der Daten von zwei großen Studien mit Patienten mit manifester KHK: MSMI (Multicenter Study of Myocardial Ischaemia) und MDPIT (Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial)³³ sowie eine Risikofaktoren-Analyse einer großen Lisinopril-Outcome-Studie (ATLAS).³⁴

MSMI

Die Beobachtungsstudie MSMI rekrutierte 1042, durchschnittlich 58 Jahre alte Patienten in stabilen Zustand 1 bis 6 Monate nach stationärer Einweisung wegen Myokardinfarkt oder insta-

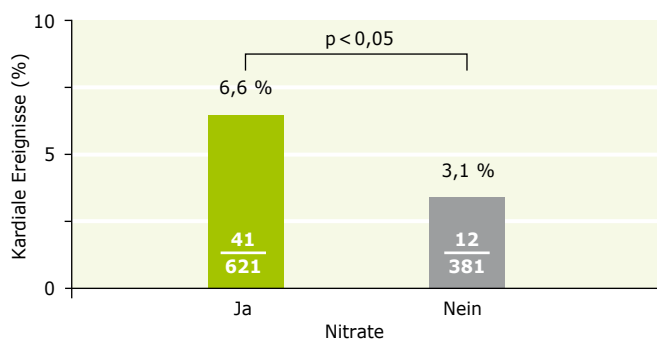


Abbildung 4. Verdoppelung kardialer Ereignisse bei Patienten nach Myokardinfarkt unter Nitrattherapie³²

biler Angina pectoris. Präspezifizierter Endpunkt war Tod aus kardialer Ursache während der 6- bis 43-monatigen Nachbeobachtung. Studien-Vorgaben zur medikamentösen Therapie gab es nicht, die Arzneimittelgabe erfolgte nach Anweisung des behandelnden Arztes. Etwa drei Viertel der Patienten erhielten Acetylsalicylsäure (ASS), 60 % Calciumantagonisten (davon etwa 70 % Diltiazem und etwa ein Viertel Nifedipin) und jeweils etwa 45 % lang wirksame Nitrate und/oder Beta-

Tabelle 3: Assoziationen zwischen Arzneimitteltherapie, Rauchen und Alkohol und kardialer Mortalität³³

	Kardiale Ereignisse	Ereignisrate (%)	p-Wert
Calciumantagonisten			0,27
Nein	13/431	3,0	
Ja	12/606	2,0	
Beta-Blocker			0,27
Nein	16/548	2,9	
Ja	9/489	1,8	
ASS			0,008
Nein	12/263	4,6	
Ja	13/779	1,7	
Nitrate			0,001
Nein	5/566	0,9	
Ja	20/476	4,2	
Alkoholgenuss			0,14
Nein	20/684	2,9	
Mäßig	3/293	1,0	
Stark	2/65	3,1	
Rauchen			0,51
Nein	20/882	2,3	
Ja	5/160	3,1	

blocker. Primärer Endpunkt war Tod aus kardialer Ursache. Die vorliegende Analyse berechnete post hoc die Hazard Ratio verschiedener Interventionen oder Lebensgewohnheiten (Calciumantagonisten, Beta-Blocker, Acetylsalicylsäure, Nitrate, Alkoholkonsum und Rauchen).

Lang wirksame Nitrate hatten den stärksten Einfluss auf die Inzidenz des primären Endpunktes, sie steigerten die kardiale Mortalität um mehr als das Vierfache (Tabelle 3). Aus kardialer Ursache verstarben lediglich 5 von 566 der Patienten ohne Nitrattherapie (0,9 %), aber 20 von 476 Patienten mit Nitrattherapie (4,2 %; p = 0,001, Abbildung 5). Eine ASS-Behandlung führte zu einer niedrigeren kardialen Mortalität im Vergleich zu keiner ASS-Therapie (p = 0,008). Der positive ASS-Effekt war deutlich geringer als der negative Nitrat-Effekt. Beide, ASS und keine Nitrate, interagierten auch nach Korrektur für mögliche beeinflussende Faktoren unabhängig und signifikant mit der kardialen Mortalität (ASS: Hazard Ratio: 0,39; p = 0,035; Nitrate: Hazard Ratio: 3,78; p = 0,011). Zwischen der Behandlung mit Calciumantagonisten oder Betablockern sowie Rauchen und Alkoholgenuss gab es keine signifikanten Interaktionen mit der kardialen Mortalität.

MDPIT

MDPIT randomisierte 2.466 Patienten 5 bis 15 Tage nach einem Myokardinfarkt zu einer sekundären Prävention mit Diltiazem oder zu Placebo. Mit Ausnahme der Calciumantagonisten-Therapie gab es keine Prüfplan-Vorgaben zur medikamentösen Behandlung. Nitrate erhielten die Patienten nach Anweisung des behandelnden Arztes. Primäres Ziel war die Evaluierung des sekundären Präventionseffektes von Diltiazem in Bezug auf Mortalität und Reinfarktrate. Die japanische Analyse ermittelte post hoc den Effekt einer Nitrattherapie. In diese Analyse gingen die Daten von 1.779 Patienten ein.

Auch in MDPIT wirkte sich eine Behandlung mit lang wirksamen Nitraten während der 12–52-monatigen Nachbeobachtung signifikant negativ auf die kardiale Mortalität aus. 8,7 % (85 von 977) der Nitratpatienten und 5,03 % (40 von 796) der Patienten, die keine Nitrate erhielten, verstarben aus kardialer Ursache (p = 0,002 [χ^2 -Test], Abbildung 6).

Die Autoren schlussfolgern, dass eine Behandlung mit lang-wirksamen Nitraten mit einer erhöhten Mortalität von Patienten nach einem akuten koronaren Ereignis assoziiert ist. Die Sicherheitsbedenken sind nach Ansicht der Autoren, erheblich, sodass sie eine randomisierte Studie fordern, die die Problematik der Nitrat-Langzeittherapie weiter untersucht.

ATLAS-Studie

Eine mit der MSMI/MDPIT-Analyse vergleichbare Auswertung der ATLAS-Studie, die bei 3.164 Herzinsuffizienz-Patienten hoch (32,5 oder 35 mg/Tag) und niedrig (2,5 oder 5 mg) dosiertes Lisinopril miteinander verglich, zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Therapie mit lang

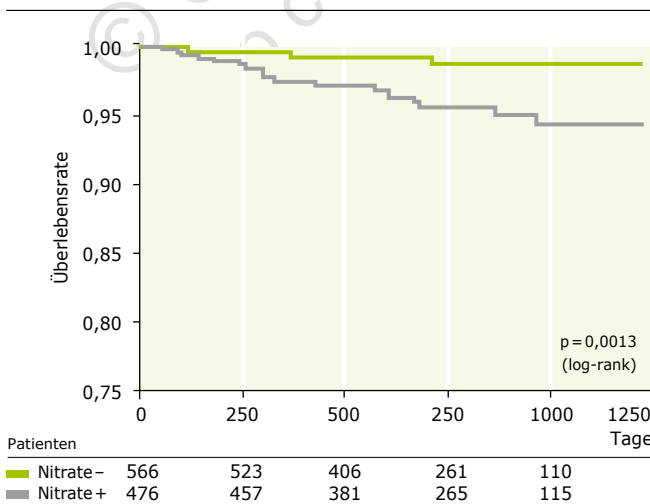


Abbildung 5. Risiko für kardialen Tod der Patienten der MSMI-Studie (Patienten mit Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris) bei Behandlung mit lang-wirksamen Nitraten und bei Behandlung ohne Nitrate³³

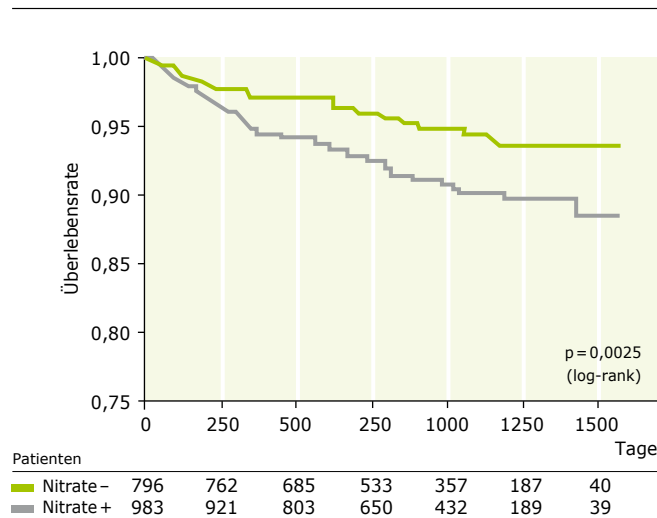


Abbildung 6. Risiko für kardialen Tod der Patienten der randomisierten MDPIT-Studie (Herzinfarkt-Patienten) bei Behandlung mit lang-wirksamen Nitraten und bei Behandlung ohne Nitrate³³

wirksamen Nitraten und einer erhöhten Mortalität.³⁴ 768 Patienten erhielten lang wirksame Nitrate, 2378 Patienten nicht.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 46 Monaten waren 1.383 Studienteilnehmer verstorben, darunter 1.224 aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität waren steigendes Alter, männliches Geschlecht, ischämische Herzerkrankung, höhere Herzfrequenz, steigendes Plasma-Kreatinin und die Gabe von lang-wirksamen Nitraten oder ACE-Hemmern bei Randomisierung. Beta-Blocker waren dagegen mit einer niedrigeren Gesamt-Mortalität assoziiert.

Mit einer Hazard Ratio von 1,241 ($p < 0,0001$) gehörte die Therapie mit lang-wirksamen Nitraten zu den stärksten Gesamt-Mortalitäts-Prädiktoren. Auch die Risiken für einen kardiovaskulären Tod (Hazard Ratio: 1,289; $p < 0,0001$) und einen plötzlichen Tod (Hazard Ratio: 1,351; $p < 0,001$) waren bei Gabe von Nitraten signifikant erhöht.

Vasospastische Angina

Eine prospektive, nicht randomisierte japanische Kohortenstudie erhärtete den Verdacht auf mögliche negative Effekte einer Langzeittherapie mit lang wirksamen Nitraten weiter.³⁵ Die Studie dokumentierte die Behandlung von 245 konsekutiven Patienten eines Zentrums mit vasospastischer Angina pectoris, positivem Acetylcholin-Provokationstest und normalem Angiographie-Befund. Alle Patienten erhielten bei Studienbeginn Calciumantagonisten sowie weitere, auch kardiovaskulär wirksame Arzneimittel nach ärztlicher Entscheidung.

Die Analyse verglich die auswertbaren Patienten, die Nitrate erhielten ($n = 86$), mit den Patienten, die nicht mit Nitraten

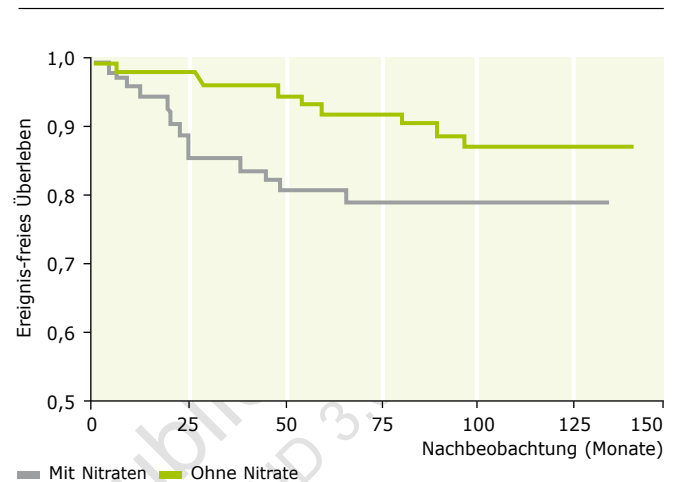


Abbildung 7. Kaplan-Meier-Schätzwerte des Risikos für kardiale Ereignisse von Patienten mit vasospastischer Angina pectoris (log-rank 5,942, $p = 0,015$).³⁵

behandelt wurden ($n = 145$). 19,8 % der Patienten (17 von 86), die mit Nitraten behandelt wurden, hatten ein kardiales Ereignis im Vergleich zu lediglich 8,3 % bei Patienten (12 von 145), die keine Nitrate erhielten ($p = 0,015$, **Abbildung 7**). Eine Multivarianzanalyse ergab, dass eine Langzeitbehandlung mit Nitraten ein unabhängiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse war ($p = 0,004$). ISMN-Patienten hatten signifikant häufiger kardiale Ereignisse als ISDN-Patienten (11 von 41 [26,9 %] vs. 3 von 27 [11,1 %]; $p = 0,024$). Lediglich ein Patient, der eine Calciumantagonisten-Kombination aber keine Nitrate erhielt, entwickelte ein kardiales Ereignis.

Eine multivariante Cox-Analyse identifizierte u. a. Alter ≥ 60 Jahre (Hazard Ratio: 3,66), Calciumantagonisten-Refraktärität (Hazard Ratio: 6,63), eine glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min (Hazard Ratio: 6,2), Rauchen (Hazard Ratio: 7,53), instabile Angina pectoris (Hazard Ratio: 7,47) und Langzeit-Nitrattherapie (Hazard Ratio: 5,18) als unabhängige Risikofaktoren für kardiale Ereignisse bei Patienten mit vasospastischer Angina pectoris.

8. Diskussion

Eine Dauertherapie mit lang wirkenden Nitraten ist bei einem erheblichen Teil der Angina pectoris-Patienten nur unzureichend wirksam. Bei mikrovaskulärer Angina pectoris ist aufgrund des makrovaskulären Nitrat-Wirkmechanismus überhaupt keine ausreichende Wirkung auf die Mikrozirkulation möglich. Die einzige aktuelle randomisierte, placebokontrollierte Studie mit einem lang wirkenden Nitrat (Pentaerithryl- tetranitrat) führte im Placebovergleich zu keiner signifikanten Steigerung der Belastungsdauer in einer breiten Population von Patienten mit Angina pectoris.¹⁸ Hinzu kommen die problematischen Auswirkungen einer Nitrat-Dauertherapie auf die Langzeitprognose.

Endotheliale Dysfunktion (Vasokonstriktionsneigung)

Lang wirksame Nitrate führen bei Dauertherapie nicht nur zu einer Nitratintoleranz sondern steigern auch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen.¹⁰ Der von den Sauerstoffradikalen verursachte oxidative Stress beeinträchtigt die Endothel-Funktion und führt zur autonomen vaskulären Dysfunktion, die sich in koronaren Spasmen manifestieren kann (Vasokonstriktionsneigung).¹² Außerdem wurde bei längerer Nitrattherapie eine vermehrte sympathische Aktivierung mit Reduktion vagaler Mechanismen wie Baroreflex und Herzfrequenzvariabilität beobachtet, was das Arrhythmierisiko von KHK-Patienten steigern kann.¹⁴ Die sog. „Nitratintoleranz“ ist keineswegs nur eine harmlose und vorübergehende Nicht-Wirksamkeit, sondern steht nach derzeitiger Datenlage in direktem Zusammenhang mit unerwünschten, kardialen Folgeeffekten.

Trotz der beobachteten problematischen Nitrat-Effekte und der häufigen Ineffektivität wurden bisher die Zweckmäßigkeit und der Benefit einer längerfristigen Nitrattherapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris paradoxerweise kaum infrage gestellt: Es liegen nur sehr wenige aktuelle placebokontrollierte Studien zu den symptomatischen Nitrat-Effekten vor, und die Langzeit-Auswirkungen auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wurden bis heute nicht systematisch untersucht. Zwar fordern die aktuellen ESC-Leitlinien für die Behandlung der stabilen Angina pectoris und die britischen NICE-Leitlinien wegen der möglichen Verschlechterung einer endothelialen Dysfunktion eine Reevaluierung der allgemeinen Praxis, lang-wirksame Nitrate routinemäßig bei Belastungs-Angina pectoris als Erstlinientherapie einzusetzen.^{1,37} Doch diese Forderung hat kaum Auswirkungen auf die gängige Behandlungspraxis. In den ESC-Leitlinien für die Behandlung der stabilen Angina pectoris erhalten lang wirksame Nitrate als Konsequenz lediglich eine IIa B-Empfehlung, während der Einsatz kurz wirksamer Nitrate zur akuten Symptomlinderung nach wie vor mit I B empfohlen wird.¹

Unzureichende symptomatische Wirksamkeit, besonders bei mikrovaskulärer AP

Wie eine breite polnische Real-Life-Studie zeigte, führt der breite Einsatz lang wirkender Nitrate bei einem erheblichen Teil der Patienten nicht zur Symptombefreiung:¹⁹ 85 % der Patienten berichteten trotz Behandlung weiter über pectanginöse Beschwerden.

Für diese unzureichende Nitrat-Wirksamkeit kommen mehrere Ursachen infrage: Neben der Nitratintoleranz und einer möglicherweise unzureichenden Steigerung der Belastbarkeit hatte wahrscheinlich ein beträchtlicher Teil der Patienten gar keine makrovaskulär bedingte Angina pectoris, sondern die Beschwerden waren mikrovaskulär bedingt. Da Nitrate kleine Gefäße kaum oder gar nicht dilatieren, ist bei diesen Patienten kein Effekt zu erwarten. Eine aktuelle Studie dokumentierte, dass selbst kurz wirksame Nitrate in dieser Population nicht effektiv sind: Trotz Nitrat-Therapie entwickelten die meisten Patienten

unter Belastung weiter ST-Streckensenkungen.²⁰ Sublinguales Isosorbiddinitrat war bei Patienten mit mikrovaskulär bedingter Belastungsangina ebenfalls nicht effektiv.²¹

Patienten mit mikrovaskulärer Angina pectoris benötigen also dringend eine Alternative zu der gewohnten, aber nicht effektiven Nitrat-Dauertherapie. Diese Alternativen sind bereits verfügbar und sollten konsequenter eingesetzt werden. Statt eines Nitrattherapieversuchs sollten Patienten mit stabiler Angina pectoris basierend auf dem koronar anatomischen Befund zielgerichtet behandelt werden.

Diabetes

Für Angina pectoris-Patienten mit Diabetes mellitus stellt die nitratbedingte Endothelschädigung ein besonders Problem dar. Diese Patienten haben häufig bereits eine, durch ihre Grunderkrankung verursachte endotheliale Dysfunktion mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Bei einer Behandlung mit lang wirkenden Nitraten addieren sich nitratbedingte und diabetesbedingte endotheliale Dysfunktion, sodass von einer besonders großen Gefährdung dieser Population ausgegangen werden kann.

Hinzu kommt, dass Nitrate bei vielen Patienten mit Diabetes mellitus nur eingeschränkt oder gar nicht wirksam sind.^{25,26} Dafür könnte nicht nur der fehlende mikrovaskuläre Effekt der Langzeitnitrate verantwortlich sein, sondern auch die hohe Prävalenz der mikrovaskulär verursachten Angina pectoris in dieser speziellen Population. Bei mikrovaskulärer Angina pectoris sind Arzneimittel wie Nitrate, die vor allem große Gefäße dilatieren, in der Regel nicht effektiv.²⁰ Patienten mit Diabetes mellitus und Angina pectoris benötigen deshalb besonders dringend eine Alternative zur bisherigen routinemäßigen Nitrat-Dauertherapie.

Erhöhte Mortalität

Wie die Ergebnisse unserer Analyse der klinischen Daten zur Nitrat-Langzeittherapie zeigen, besteht der begründete Verdacht, dass die unerwünschten Nitrat-Effekte in Form endothelialer Dysfunktion erhebliche Auswirkungen auf die Langzeitprognose von Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit haben.

Das Langzeit-Outcome von Patienten (> 1 Jahr) mit manifester koronarer Herzkrankheit unter Behandlung mit lang wirksamen Nitraten wird daher anhand einer randomisierten Studie bei Patienten nach Myokardinfarkt,³² die Nitrat-spezifischen Auswertungen zweier größerer randomisierter Studien mit Diltiazem bzw. Lisinopril bei Herzinfarktpatienten,^{33,34} einer Nitrat-spezifischen Analyse einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris,³³ einer prospektiven Kohortenstudie bei vasospastischer Angina pectoris³⁵ und einer retrospektiven Analyse bei thrombolytisch behandelten Myokardinfarktpatienten³⁶ analysiert.

Die Ergebnisse dieser Studien haben alle dasselbe konsistente Ergebnis: Patienten, die mit lang wirkenden Nitraten behandelt werden, weisen eine höhere Mortalität als Patienten auf, die keine Nitrate erhalten haben. Der Mortalitäts-Exzess bei Nitrattherapie

vervierfachte sich teilweise. Mit Ausnahme der retrospektiven Analyse³⁶ ist die Mortalitätssteigerung durch Nitrate statistisch signifikant. Nitrate waren in der ATLAS-Studie ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte kardiale Mortalität.³⁴ In der Analyse von MSMI und MDPIT³³ wurde die Unabhängigkeit des Nitrat-Effektes mit Hilfe eines Propensity-Scores gesichert.

Pathophysiologischer Hintergrund der ungünstigen Langzeiteffekte von Nitraten ist wahrscheinlich die resultierende endotheliale und autonome vaskuläre Dysfunktion (sympathische Vasokonstriktion)¹⁶.

Pentaerithryltetranitrat (PETN) demnächst ohne Zulassung?

Das lang wirksame Nitrat Pentaerithryltetranitrat (PETN) war bis vor kurzem in Deutschland sogar das meist verordnete Arzneimittel für die Dauertherapie der stabilen Angina pectoris. PETN steht seit 1964 zur Verfügung und ist bis heute ohne Wirksamkeitsnachweis fiktiv zugelassen. Evidenzbasierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz nachweisen, liegen nicht vor.

Als Konsequenz verfügt PETN über keine „arzneimittelrechtliche“ Zulassung im Sinne des Arzneimittelgesetzes. Es ist aufgrund einer Übergangsregelung, die auf die Zeit der Einführung des Arzneimittelgesetzes im Jahr 1976 zurückgeht, als sog. „fiktiv zugelassenes“ Arzneimittel im Handel. Die zwischenzeitlich aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises für PETN durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erklärte Beendigung der Zulassung ruht indes aufgrund einer Klage, über die noch nicht endgültig entschieden ist.³ Jedoch sorgt die Beliebtheit von PETN bei manchen Ärzten und Patienten trotz fehlendem Wirksamkeitsnachweis für anhaltende Verordnungen bei KHK und manche gesetzlichen Krankenkassen erstatten wegen der offenen Rechtslage aus Kulanzgründen

weiter die Kosten für PETN, obwohl eigentlich nicht zugelassene Arzneimittel für die gesetzlichen Krankenkassen laut Sozialgesetzbuch nicht erstattungsfähig sind.

Inzwischen hat der Hersteller eine randomisierte, placebo-kontrollierte Kurzzeitstudie (12 Wochen) bei Patienten mit stabiler Angina pectoris durchgeführt.¹⁸ Diese Studie hatte jedoch ein negatives Ergebnis, PETN verfehlte den primären Endpunkt. Es steigerte die Belastungsdauer lediglich in vergleichbarer Weise wie Placebo ($p = 0,423$). Für die Beurteilung harter Outcome-Parameter wie der Gesamtmortalität, der kardialen Mortalität oder der Herzinfarktrate war die Studie aufgrund der kurzen Behandlungsdauer und des ausschließlichen Einschlusses von Patienten mit niedrigem Risiko (chronische stabile Angina pectoris) von vornherein nicht konzipiert. Als Konsequenz der CLEOPATRA-Studienergebnisse ist PETN 80 mg seit Ende Mai 2014 nicht mehr auf dem deutschen Pharmamarkt verfügbar.

9. Schlussfolgerungen

Lang wirkende Nitrate wirken bei vielen Patienten mit stabiler Angina pectoris nur unzureichend. Trotz Nitrat-Dauertherapie bestehen ischämische Beschwerden häufig weiter fort. Darüber hinaus ist bei mikrovaskulärer Angina pectoris, die bei Diabetikern besonders häufig ist, aufgrund des Wirkmechanismus der Nitrate kein Effekt zu erwarten. Diese theoretische Erwartung bestätigen mehrere klinische Untersuchungen.

Analysen der Nitrat-Effekte in größeren kardiovaskulären Langzeit-Studien belegen einheitlich eine erhöhte kardiale Mortalität unter Nitrattherapie. Nitrate erwiesen sich als unabhängiger Risikofaktor für kardiale Mortalität.

Aufgrund all dieser Daten ist es dringend erforderlich, die Langzeit-Nitrattherapie bei Angina pectoris-Patienten neu zu bewerten und durch vorhandene Alternativen zu ersetzen.

Fazit für die Praxis

- Nitrate wirken bei vielen Patienten mit stabiler Angina pectoris nur unzureichend. Ischämische Beschwerden treten häufig trotz Nitrat-Dauertherapie auf.
- Bei Angina pectoris-Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion ist schon aufgrund des makrovaskulären Wirkmechanismus der Nitrate kein Effekt zu erwarten.
- Patienten mit Diabetes mellitus haben wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko, weil sich bei ihnen Nitrat- und Diabetesbedingte endotheliale Dysfunktion addieren.
- Die Ausbildung einer Nitratintoleranz unter Langzeittherapie führt nicht nur zum Wirksamkeitsverlust, sondern ist auch mit endothelialer sowie autonomer vaskulärer Dysfunktion verbunden.
- Eine erhöhte kardiale Mortalität unter Nitrat-Langzeittherapie belegen alle größeren kardiovaskulären Outcome-Studien.
- Die allgemeine Praxis, langwirksame Nitrate routinemäßig bei Belastungs-Angina pectoris einzusetzen, bedarf umgehend einer Neubewertung, auch in den ESC-Richtlinien.
- Alternativen zur Langzeit-Nitrattherapie bei Angina pectoris sind bereits verfügbar und sollten daher die Langzeitnitrate ersetzen. Die Auswahl der am besten geeigneten Therapie basiert sinnvoller Weise auf dem koronar-anatomischen Befund, dem Beschwerdebild und den vorhandenen Komorbiditäten.

Literatur

- 1 Montalescot G et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehz296
- 2 Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, 2. Auflage, Version 1, Juli 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>, Letzter Zugriff: 25.05.2014
- 3 50 Jahre altes Herzmittel: Ärzte streiten mit Behörden über Zulassung von Pentalong: Spiegel online, 23.08.2013, <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/pentalong-streit-um-zulassung-fuer-50-jahre-altes-herzmittel-a-915457.html>; letzter Zugriff am 11.4.2014
- 4 Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338: 520-531
- 5 Siamia K, Tousoulis D, Papageorgiou N, Siasos G, Tsiamis E, Bakogiannis C, Briasoulis A, Androulakis E, Tentolouris K, Stefanadis C. Stable angina pectoris: current medical treatment. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1569-1580
- 6 Harrison DG; bates JN. The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. *Circulation* 1993; 87: 1461-1467
- 7 Dürr I. Myokardiale Ischämien effektiv behandeln. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2014, Heft 2
- 8 Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 932-935
- 9 Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 251-254
- 10 Münzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest*. 1995; 95: 187-194
- 11 Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1289-1295
- 12 Azevedo ER, Schofield AM, Kelly S, Parker JD. Nitroglycerin withdrawal increases endothelium-dependent vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 505-509
- 13 Fayers KE1, Cummings MH, Shaw KM, Laight DW. Nitrate tolerance and the links with endothelial dysfunction and oxidative stress. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 620-628
- 14 Gori T, Floras JS, Parker JD. Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2000-2005
- 15 Oelze M, Knörr M, Kröller-Schön S, Kossmann S, Gottschlich A, Rümmler R, Schuff A, Daub S, Doppler C, Kleinert H, Gori T, Daiber A, Münzel T. Chronic therapy with isosorbide-5-mono-nitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in vascular endothelin-1 expression. *Eur Heart J* 2013; 34: 3206-3216
- 16 Fadel PJ, Farias Iii M, Gallagher KM, Wang Z, Thomas GD. Oxidative stress and enhanced sympathetic vasoconstriction in contracting muscles of nitrate-tolerant rats and humans. *J Physiol* 2012; 590: 395-407
- 17 Caramori PR1, Adelman AG, Azevedo ER, Newton GE, Parker AB, Parker JD. Therapy with nitroglycerin increases coronary vasoconstriction in response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1969-1974
- 18 Münzel T1, Meinertz T, Tebbe U, Schneider HT, Stalleicken D, Wargenau M, Gori T, Klingmann I; for the CLEOPATRA Study Investigators. Efficacy of the long-acting nitro vasodilator pentaerithrityl tetranitrate in patients with chronic stable angina pectoris receiving anti-anginal background therapy with beta-blockers: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2013 Sep 26. [Epub ahead of print]
- 19 Ruzyllo W1, Ponikowski P, Wilkins A; Polish Angina Treatment Pattern Programme Investigators. Clinical characteristics and methods of treatment of patients with stable coronary heart disease in the primary care settings--the results of the Polish, Multicentre Angina Treatment Pattern (ATP) study. *Int J Clin Pract*. 2004; 58: 1127-1133
- 20 Russo G1, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A, Villano A, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 229-234
- 21 Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994; 90: 2695-2700
- 22 Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84: 854-856
- 23 Bugiardini R1, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004; 109: 2518-2523
- 24 Oelze M, Schuhmacher S, Daiber A. Organic nitrates and nitrate resistance in diabetes: the role of vascular dysfunction and oxidative stress with emphasis on antioxidant properties of pentaerithrityl tetranitrate. *Exp Diabetes Res*. 2010;2010:213176. doi: 10.1155/2010/213176
- 25 McVeigh G, Brennan G, Hayes R, Johnston D. Primary nitrate tolerance in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37: 115-117
- 26 Nugent AG, McGurk C, Hayes JR, Johnston GD. Impaired vasoconstriction to endothelin 1 in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 105-107
- 27 McAuley DF1, Nugent AG, McGurk C, Maguire S, Hayes JR, Johnston GD. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is impaired in patients with type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 175-179
- 28 BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515
- 29 Carfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: A prospective, randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276-282
- 30 GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122
- 31 ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-685
- 32 Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Kamata N, Yamamoto T, Nakai S, Hama J, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Aso N, Arai M, Yabushita H, Katori Y. Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn Circ J* 1996; 60: 779-788
- 33 Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999; 138: 577-585
- 34 Poole-Wilson PA1, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Rydén L; Atlas Study Group. Assessment of treatment with lisinopril and survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003; 89: 42-48
- 35 Kosugi M, Nakagomi A, Shibui T, Kato K, Kusama Y, Atarashi H, Mizuno K. Effect of long-term nitrate treatment on cardiac events in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2011; 75: 2196-2205
- 36 Nagao K, Kanmatsuse K, Ooiwa K, Satou K, Watanabe I, Yamasita M, Kikushima K. The effects of long-acting nitrates on 5-year cardiac events of patients with coronary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Intern Med* 2000; 39: 877-884
- 37 Henderson RA1, O'Flynn N; Guideline Development Group. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98: 500-507