

ORGANISCHE NITRATE

LANGZEITBEHANDLUNG DER ANGINA PECTORIS

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 01/2021 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

INDIKATION

Organische Nitrate werden als enzymatisch wirkende Stickstoffmonoxid(NO)-Donatoren neben der Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls auch zur Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris eingesetzt. Zugelassen zur Langzeitbehandlung sind:¹

- Glyceroltrinitrat (GTN) transdermal als Pflaster
- Isosorbidmononitrat (ISMN) oral als Tablette
- Isosorbiddinitrat (ISDN) oral als Tablette
- Pentaerithrityltetranitrat (PETN) oral als Tablette

Literatur: 1–4

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

PHARMAKOTHERAPIE STABILE ANGINA PECTORIS

➤ Patienten mit einer stabilen Angina pectoris sollten entweder einen Betarezeptorenblocker oder einen Kalziumkanalblocker als Erstlinientherapie erhalten. Auf der Grundlage von Begleiterkrankungen, Kontraindikationen und der Präferenz der Person sollte entschieden werden, welcher Wirkstoff verordnet wird.

➤ Wenn der Patient den Betarezeptorenblocker oder den Kalziumkanalblocker nicht verträgt, ist ein Wechsel auf die andere Option (Kalziumkanalblocker oder Betarezeptorenblocker) zu erwägen.

➤ Wenn die Symptome des Patienten mit einem Betarezeptorenblocker oder einem Kalziumkanalblocker nicht zufriedenstellend kontrolliert werden können, sollte entweder auf die andere Option gewechselt oder eine Kombination aus beiden verwendet werden. Allerdings ist eine Kombination von Betarezeptorenblockern und Kalziumkanalblockern vom Verapamil- und Diltiazem-Typ aufgrund der Gefahr von bradykarden Herzrhythmusstörungen und hypotonen Krisen kontraindiziert. Erlaubt ist allenfalls die Kombination von Betarezeptorenblockern und Kalziumkanalblockern vom Nifedipin-Typ.

➤ Als Erstlinientherapie einer stabilen Angina pectoris sollten nicht routinemäßig andere Wirkstoffe als Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker verordnet werden.

➤ Wenn der Patient Betarezeptorenblocker und Kalziumkanalblocker nicht verträgt oder beide kontraindiziert sind, sollte eine Monotherapie erfolgen mit:

- einem langwirksamen Nitrat, Ivabradin oder Ranolazin.

➤ Ranolazin ist zur symptomatischen Ergänzungstherapie bei Patienten mit Angina pectoris zugelassen, die durch Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker nur unzulänglich behandelbar sind oder diese nicht vertragen. Ivabradin ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung bei stabilem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von mindestens 70/min, wenn Betarezeptorenblocker kontraindiziert sind,

nicht vertragen werden oder unzureichend wirksam sind. Auch als Reserveoption wird der therapeutische Stellenwert beider Mittel kritisch beurteilt. Auf potenzielle Störfwirkungen wie vor allem Bradykardien und Sehstörungen (Ivabradin) sowie Interaktionen, QT-Verlängerungen und gastrointestinale Nebenwirkungen ist zu achten.

➤ Die Verordnung eines zusätzlichen antianginösen Wirkstoffs sollte nur erfolgen, wenn die Symptome des Patienten mit Wirkstoffen nicht zufriedenstellend kontrolliert werden können oder die Person auf eine Revaskularisierung wartet oder eine Revaskularisierung nicht als adäquat angesehen wird.

➤ Schemata zur Pharmakotherapie sind u. a. in den Referenzen Nr. 9 und Nr. 11 angeführt.

ORGANISCHE NITRATE

➤ Langwirksame Nitrate werden in der Langzeitbehandlung zur Prophylaxe der Angina pectoris eingesetzt. Bei Einnahme aller langwirksamen Nitrate treten über einen längeren Zeitraum häufig eine „Nitrattoleranz“ und eine „Nitrat-induzierte endotheliale Dysfunktion“ mit Verlust der Wirksamkeit ein. Zur Vermeidung einer „Nitrattoleranz“ wird übereinstimmend eine Intervallbehandlung empfohlen. Die zugrundeliegenden Mechanismen der „Nitrattoleranz“ und der „Nitrat-induzierten endothelialen Dysfunktion“ sind nicht vollständig geklärt.

➤ Eine asymmetrische Dosierung (Gabe eines schnell freisetzen Präparats in einem exzentrischen Muster (z. B. 8 Uhr und 13 Uhr)) und einer nitratfreien oder nitratarmen Periode im Anschluss ist eine Möglichkeit, die „Nitrattoleranz“ zu minimieren.

➤ Transdermale Pflaster mit einer kontinuierlichen Wirkstoff-freisetzung wurden entwickelt, um eine Beschwerdefreiheit rund um die Uhr zu ermöglichen. Diese Form der Wirkstoff-abgabe kann jedoch zu einer frühen Toleranzentwicklung führen, sodass auch bei dieser Applikationsform eine intermittierende Anwendung erforderlich ist.

➤ Eine Titration der Dosis ist bei allen Formulierungen wichtig, um eine maximale Kontrolle der Symptome bei einer noch verträglichen Dosis zu erreichen. Das Absetzen organischer Nitrate sollte schrittweise und nicht abrupt erfolgen, um einen Rebound der Angina pectoris zu vermeiden.

➤ Der Vorteil eines langwirksamen Nitrats gegenüber einem anderen ist bisher anhand randomisierter Vergleichsstudien-daten nicht nachgewiesen.

➤ Für PETN liegen bisher keine ausreichend validen Belege für eine relevante antianginöse Wirkung vor. In zwei randomisierten Studien konnte keine signifikante Verbesserung im jeweiligen primären Endpunkt, der Belastbarkeit auf dem Laufband (5) bzw. der endothelialen Dysfunktion (6), gegenüber Placebo nachgewiesen werden, wenngleich Ergebnisse für sekundäre Endpunkte in einer Subgruppe zugunsten von PETN ausfielen (siehe unter Wirksamkeit). PETN hat daraufhin für die in der Zulassungsstudie geprüfte Wirkstoffstärke von 80 mg keine Zulassung erhalten. Aufgrund einer gegenseitigen Anerkennung innerhalb der EU liegt jedoch eine Zulassung für die Wirkstärke von 50 mg auch in Deutschland vor. Für diese Wirkstärke wurden allerdings bei der Anerkennung der Zulassung keine Daten eingereicht. Für eine Überlegenheit von

¹ Der nicht enzymatisch wirkende NO-Donator Molsidomin ist ebenfalls zur Langzeitbehandlung der Angina pectoris zugelassen.

PETN gegenüber anderen langwirksamen Nitraten existieren keine Belege. Weder für PETN noch für die anderen langwirksamen Nitrate liegen valide Daten vor, die auf eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikos (z. B. kardial bedingter Tod, Myokardinfarkt) hinweisen.

➤ Direkte Vergleiche zwischen den oralen und transdermalen Zubereitungen von organischen Nitraten und den organischen Nitraten untereinander bezüglich der antianginösen Wirkung liegen nicht vor.

➤ Eine Empfehlung für ein bestimmtes langwirksames Nitrat kann somit nur bedingt gegeben werden. Die Studiendaten und klinischen Erfahrungen sprechen jedoch für GTN als transdermale und ISDN oder ISMN als perorale Zubereitung.

Weitere Literatur: 7–13

WIRKUNGSWEISE

PHARMAKODYNAMIK (GTN, ISMN, ISDN, PETN)

Organische Nitrate wirken als enzymatische NO-Donatoren. NO bewirkt eine Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur über eine Stimulation der Guanylatcyclase und einer damit verbundenen Erhöhung der intrazellulären Konzentration von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP). Hierdurch wird eine cGMP-abhängige Proteinkinase stimuliert, die zu einer Änderung des Phosphorylierungsgrades verschiedener Proteine in den glatten Gefäßmuskelzellen führt. Dies soll zu einer Dephosphorylierung der leichten Kette des Myosins und damit zu einer Verringerung der Kontraktilität führen. Die relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur bewirkt eine Vasodilatation, die sowohl periphere Arterien als auch Venen betrifft. Die Empfindlichkeit von Venen und großen Leitungsarterien (inklusive der epikardialen Koronararterien) gegenüber der vasodilatierenden Wirkung von Nitraten ist höher als die der kleinen arteriellen Gefäße, die wesentlich für den peripheren arteriellen Widerstand und damit für den Blutdruck sind (14). Die Relaxation der Venen führt zur Zunahme der venösen Kapazität, wodurch der Rückstrom zum Herzen vermindert wird und die Volumina der Ventrikel und die Füllungsdrücke sinken (Vorlast-Senkung). Die Wirkung auf die großen Leitungsarterien und bei höheren Dosen auch auf die arteriellen Gefäße vermindert den systemischen Gefäßwiderstand (Nachlast-Senkung), wodurch die Herzarbeit reduziert wird. Aus der Vor- und Nachlast-Senkung resultiert ein verminderter Sauerstoffverbrauch des Herzens, was die antianginösen Effekte erklärt. In niedrigen Dosen dominiert eine Vorlast-Senkung ohne wesentliche Blutdrucksenkung.

PHARMAKOKINETIK

GTN (transdermal)

Bei einmaliger Applikation von GTN transdermal erreichen die Plasmakonzentrationen von GTN innerhalb von zwei Stunden ein Plateau, das über die empfohlene Anwendungszeit bestehen bleibt. GTN unterliegt einem extensiven hepatischen First-Pass-Metabolismus (Biotransformation zu Glyceroldinitrat und -mononitraten) sowie einer Spontanhydrolyse im Blut.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach Anwendung als Pflaster ca. 55 %. Neben der Verstoffwechselung des GTN findet eine renale Elimination von GTN und der Metabolite statt. Die Eliminationshalbwertszeit für GTN beträgt 10 Minuten, für 1,2-Glyceroldinitrat 30–60 Minuten und für Glycerolmononitrat 5–6 Minuten.

ISDN (oral)

ISDN wird über die Mundschleimhaut rasch absorbiert (Wirkungseintritt 1–2 (bis 5) Minuten, Plasmaspiegelmaximum 6–10 (bis 15) Minuten), vom Magen-Darm-Trakt jedoch langsamer (Wirkungseintritt 15–30 Minuten, Plasmaspiegelmaximum 15 Minuten bis zu 1 (bis 2) Stunde). In der Leber, aber auch in vielen anderen Geweben, z. B. in den Erythrozyten, erfolgt stufenweise eine reduktive Denitrierung mittels Glutathionreduktasen. ISDN wird zu Isosorbid-2- und Isosorbid-5-Mononitrat mit einer entsprechenden Halbwertszeit von 1,5–2 Stunden bzw. 4–6 Stunden metabolisiert. Beide Metaboliten sind pharmakologisch aktiv. Aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effektes beträgt die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem ISDN ca. 15–30 %. Die relative Bioverfügbarkeit von ISDN retard im Vergleich zu unretardiertem ISDN beträgt über 80 %. Endprodukte des ISDN-Metabolismus sind u. a. das Glucuronid von Isosorbid-5-Mononitrat, Isosorbid und Sorbit. Die Ausscheidung erfolgt zu 99 % renal.

ISMN (oral)

ISMN wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert, allerdings langsamer als unretardierte ISDN. Das Plasmaspiegelmaximum von unretardiertem ISMN wird in ca. 30 Minuten erreicht.

Die systemische Verfügbarkeit beträgt 90–100 %. ISMN wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Die gebildeten Metabolite sind inaktiv. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4–5 Stunden. ISMN wird fast ausschließlich in Form seiner Metabolite über die Niere ausgeschieden. Nur ca. 2 % werden unverändert renal eliminiert.

PETN (oral)

PETN wird gastrointestinal zu ca. 60 % resorbiert. Das Wirkungspotenzial bestimmt der erste Metabolit des PETN, das wasserlösliche PE-Trinitrat. Es erfolgt ein Abbau zu Di- und Mononitrat-Metaboliten, die ebenfalls pharmakologisch aktiv sind, sowie dem Grundkörper Pentaerithrit (PE). Mit den Faeces werden nicht resorbiertes PETN, PE sowie geringe Di- und Mononitrat-Anteile ausgeschieden; als Hauptmetaboliten im Urin findet man PE und PE-Mononitrat.

Weitere Literatur: 1–4;14

WIRKSAMKEIT

GTN (TRANSDERMAL), ISDN, ISMN

In einer Metaanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nitraten (ISDN, ISMN) und Kalziumkanalblockern bzw. zwischen Nitraten und Betarezeptorenblockern bezüglich des Auftretens pectanginöser Beschwerden unter Belastung, der Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen und dem Gebrauch kurzwirksamer Nitrate zur Anfallskupierung. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien war gering oder konnte aufgrund fehlender Angaben nicht abschließend beurteilt werden (15). Bei einer Dauertherapie mit Nitraten tritt eine Wirkungsabschwächung auf. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser „Nitrattoleranz“ sind nicht vollständig geklärt. Eine Wirkungsabschwächung kann

verhindert werden, wenn täglich ein nitratfreies Intervall von 8–12 Stunden eingehalten wird (16). Die aktuelle Studienlage gibt keinen Hinweis auf eine günstige Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch langwirksame Nitrate (ISMN, GTN transdermal): Zwei große RCTs untersuchten die Gabe von langwirksamen Nitraten nach akutem Koronarsyndrom (ISIS-4: n = 58.050, Follow-up 5 Wochen (17); GISSI-3: n = 19.394, Follow-up 6 Wochen (18)). Beide RCTs zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität und andere patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte. Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit gibt es wenige Daten aus randomisierten Studien zu kardiovaskulären Endpunkten. Eine Metaanalyse fand – bei sehr geringen Ereigniszahlen – keinen Hinweis auf eine Beeinflussung des kombinierten Endpunkts aus kardial bedingtem Tod und Myokardinfarkt durch langwirksame Nitrate (15).

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Endpunkte GTN transdermal

	GTN transdermal (n = 9453)	Placebo (n = 9442)	Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Todesfälle	617 (6,5 %)	653 (6,9 %)	0,94 (0,84–1,05)	0,28
Ereignisse kombinierter Endpunkt	1502 (15,9 %)	1580 (16,7 %)	0,94 (0,87–1,02)	0,12
Todesfälle	617 (6,5 %)	653 (6,9 %)	–	–
Herzinsuffizienz	357 (3,8 %)	363 (3,8 %)	–	–
Ejektionsfraktion ≤ 35 %	483 (5,1 %)	498 (5,3 %)	–	–

Tabelle 2: Kardiovaskulärer Endpunkt ISMN

	ISMN (n = 29.018)	Placebo (n = 29.032)	2p-Wert
Todesfälle	2129 (7,34 %)	2190 (7,54 %)	0,3

PETN

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie (CLEOPATRA) wurde die Überlegenheit von PETN 80 mg im Vergleich zu Placebo an 813 Patienten mit stabiler, belastungsinduzierter Angina pectoris im Alter von > 18 Jahren anhand der Belastungskapazität auf einem Laufband nach dem modifizierten Bruce-Protokoll (TED; Total Exercise Duration) untersucht. Die Patienten erhielten entweder PETN 80 mg zweimal pro Tag oder Placebo. Die Studiendauer betrug 12 Wochen. Insgesamt wurden 655 Patienten in der Intention-to-treat-Population ausgewertet, randomisiert auf PETN (n = 328) oder Placebo (n = 327). Die Behandlung mit PETN über 12 Wochen verbesserte nicht den primären Endpunkt Gesamtbelastungsdauer (TED, p = 0,423). Eine nach Abschluss der Studie durchgeführte Subgruppenanalyse der Patienten mit geringerer Belastungskapazität zu Beginn der Therapie (≤ 9 Minuten TED vs. ≤ 12 Minuten TED) zeigte eine Zunahme der Belastungskapazität, der Zeit bis zum

Auftreten von Angina-pectoris-Anfällen und der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung für diese Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Belastungskapazität lag bei 31,9 Sekunden zugunsten von PETN; der Nachweis der statistischen Signifikanz wurde nicht erreicht (p = 0,054). Eine weitere nach Abschluss der Studie durchgeführte Analyse zeigte bei Patienten mit einer TED ≤ 9 Minuten Gesamtbelastungskapazität und > 1 bei Anfällen und Nitrat-einnahme in der Woche vor Behandlung (18,3 % der ausgewerteten Patienten der Studie) unter einer Behandlung mit PETN 80 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere körperliche Belastungsdauer von 48,3 Sekunden (p = 0,017) und eine Verzögerung des Auftretens pectanginöser Beschwerden (p = 0,05) (4;5). Relevante Studienergebnisse zum Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko liegen für PETN nicht vor.

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

KONTRAINDIKATIONEN

- gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern (GTN, ISDN und PETN dürfen als Akutmedikation auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterase-5-Hemmer eingenommen haben, akute pektanginöse Beschwerden entwickeln)
- akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- kardiogener Schock, sofern nicht durch geeignete Maßnahmen ein ausreichend hoher enddiastolischer Druck gewährleistet ist
- ausgeprägte Hypotonie (systolischer RR < 90 mmHg)
- PETN zusätzlich: akuter Myokardinfarkt
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Nitratverbindungen

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Anwendungsbeschränkungen

- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, konstriktive Perikarditis, Perikardtamponade
- Patienten mit niedrigen Füllungsdrücken, z. B. bei akutem Herzinfarkt oder Linksherzinsuffizienz (Blutdrucksenkung < 90 mmHg systolisch vermeiden!)
- Aorten- und/oder Mitralklappenstenose
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Erkrankungen mit erhöhtem intrakraniellen Druck

Schwangerschaft

- strenge Indikationsstellung
- ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen, insbesondere für das erste Trimenon, liegen nicht vor
- tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf Fruchtschädigung ergeben

Stillzeit

- strenge Indikationsstellung
- es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht
- bei der Anwendung in der Stillzeit ist beim Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen zu achten

Hinweise

- Pflaster und alle oralen Darreichungsformen von ISMN, ISDN und PETN: Trotz gleichbleibender Dosierung und bei konstanten Nitratspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet. Eine bestehende Toleranz klingt nach Absetzen der Therapie innerhalb von 24 Stunden ab. Bei entsprechend intermittierender Verabreichung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet.

WECHSELWIRKUNGEN

- blutdrucksenkende Pharmaka (z. B. Vasodilatoren, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Betarezeptorenblocker, Diuretika): blutdrucksenkende Wirkung wird verstärkt
- Alkohol: blutdrucksenkende Wirkung wird verstärkt
- Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva: blutdrucksenkende Wirkung wird verstärkt
- Dihydroergotamin: blutdrucksteigernde Wirkung von Dihydroergotamin wird verstärkt
- Phosphodiesterase-5-Hemmer: erhebliche Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts, Patienten mit koronarer Herzkrankheit dürfen Phosphodiesterase-5-Hemmer nicht einnehmen
- GTN, zusätzlich Heparin: Wirkungsabschwächung von Heparin (Anpassung der Heparin-Dosis unter engmaschiger Kontrolle der Blutgerinnungsparameter). Nach Absetzen von GTN kann es zu einer deutlich verminderten Blutgerinnung (sprunghafter Anstieg der PTT) kommen.
- Hinweis: Bei Patienten, die mit organischen Nitratverbindungen (z. B. Isosorbid-5-Mononitrat, ISDN) vorbehandelt wurden, kann eine höhere Dosis von GTN zur Erzielung der gewünschten hämodynamischen Wirkung erforderlich sein.

NEBENWIRKUNGEN	
sehr häufig ≥ 1/10	Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerz“) besonders zu Behandlungsbeginn
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Blutdruckabfall und/oder orthostatische Hypotension (besonders bei Erstbehandlung oder Dosiserhöhung) mit reflektorischer Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit, Schwindel, Schwächegefühl
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	flüchtige Hautrötungen (Flush), Übelkeit, Erbrechen, verstärkte Angina-pectoris-Symptomatik aufgrund starken Blutdruckabfalls, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. allergische Dermatitis
selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000	allergische Kontaktdermatitis bei dermalen Anwendung
sehr selten < 1/10.000	exfoliative Dermatitis, ISDN und PETN zusätzlich: Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem
Häufigkeit nicht bekannt	allergische Dermatitis, Benommenheit, Schwindel, Schwächegefühl, Kollapszustände (gelegentlich, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen), vorübergehende Hypoxämie, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit myokardiale Hypoxie (bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete), Toleranzentwicklung und Kreuztoleranz gegenüber anderen Nitratverbindungen (Wirkungsabschwächung möglich, deshalb hohe kontinuierliche Dosen vermeiden), Erhöhung der Dosis und/oder Veränderung des Einnahmeintervalls kann zu Wirkungsabschwächung oder Wirkungsverlust führen

Literatur: 1–4;19

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten pro Jahr (Euro) ³
ORGANISCHE NITRATE ORAL				
Isosorbidmononitrat	Generikum 40 mg Retardkapseln	40 ⁴	40	73,95
Isosorbidmononitrat	Generikum 40 mg Retardtabletten	40 ⁴	40	76,43
Isosorbidmononitrat	Generikum 40 mg Tabletten	40 ⁴	40	54,39
Isosorbiddinitrat	Generikum 40 mg Retardkapseln	60 ⁴	40	52,60
Isosorbiddinitrat	Isoket retard® 40 mg Retardtabletten	60 ⁴	40	65,37
Isosorbiddinitrat	Isoket® 40 mg Generikum 40 mg Tabletten	60 ⁴	40	59,97 59,97
Pentaerithryltetranitrat	Pentalong® 50 mg Tabletten	120 ⁴	100	190,31
ORGANISCHE NITRATE TRANSDERMAL				
Glyceroltrinitrat	Nitroderm TTS® 5 mg Transdermales Pflaster	5 ⁵	5	238,42
WEITERE NO-DONATOR				
Molsidomin	Corvaton® 2 mg Tabletten	8 ⁴	4	138,12
Molsidomin	Generikum 2 mg Tabletten	8 ⁴	4	130,30

Stand Lauertaxe: 15.04.2021

¹⁾ nach GKV-Arzneimittelindex (20); ²⁾ Dosierung gemäß Fachinformation; ³⁾ Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴⁾ oral; ⁵⁾ transdermal.

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. Eurim Pharm: Fachinformation "Nitroderm TTS 5 mg /-10 mg". Stand: September 2012.
2. Merus Labs Luxco: Fachinformation "isoket® retard 20 mg Retardtabletten, isoket® retard 40 mg Retardtabletten". Stand: November 2020.
3. Stadapharm: Fachinformation "ISMN STADA® 20 mg/- 40 mg". Stand: Juni 2019.
4. Puren: Fachinformation "Pentalong® 50 mg". Stand: August 2016.
5. Munzel T, Meinertz T, Tebbe U et al.: 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977134/pdf/ehz384.pdf>. Eur Heart J 2014; 35: 895-903.
6. Schnorbus B, Schiewe R, Ostad MA et al.: Effects of pentaerythritol tetranitrate on endothelial function in coronary artery disease: results of the PENTA study. Clin Res Cardiol 2010; 99: 115-124.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Stable angina: management: www.nice.org.uk/guidance/cg126 (letzter Zugriff: 14. April 2021). Published: 23. Juli 2011, last updated 25. August 2016.
8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf> (letzter Zugriff: 14. April 2021). 5. Auflage, 2019, Version 1, nvl 004.
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology: ESC Pocket Guidelines: chronisches Koronarsyndrom: https://leitlinien.dgk.org/files/o8_2019_pocket_leitlinien_chronisches_koronarsyndrom_korrigiert.pdf (letzter Zugriff: 14. April 2021). Version 2019.
10. Santucci A, Riccini C, Cavallini C: Treatment of stable ischaemic heart disease: the old and the new: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/32523440/>. Eur Heart J Suppl 2020; 22: E54-E59.
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-pdf/41/3/407/32651471/ehz425.pdf>. Eur Heart J 2020; 41: 407-477.
12. Soman B, Vijayaraghavan G: The role of organic nitrates in the optimal medical management of angina: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/The-role-of-organic-nitrates-in-the-optimal-medical-management-of-angina>. E-Journal of Cardiology Practice 2017; 15.
13. Verwaltungsgericht Köln: Urteil vom 20. Oktober 2015 - 7 K 146/06: <https://openjur.de/u/867386.print>. Letzter Zugriff: 14. April 2021.
14. Eschenhagen T, Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (Hrsg.): 27. Treatment of Ischemic Heart Disease. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13. Aufl.; New York, London, New Delhi, Sydney, u. a.: McGraw-Hill Education, 2018; 489-506.
15. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T et al.: Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927-1936.
16. Elkayam U: Tolerance to organic nitrates: evidence, mechanisms, clinical relevance, and strategies for prevention. Ann Intern Med 1991; 114: 667-677.
17. 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.
18. 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.
19. Rote Liste® Service GmbH: Rote-Liste - 55.B.1. Organische Nitrate: <https://www.rote-liste.de/suche/hauptgruppe/55-B-1>. Letzter Zugriff: 14. April 2021.
20. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. Berlin: DIMDI, 2021.

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Druck: Kern GmbH

Stand: 09.04.2021

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de