S. Silber zum Thema

Orale Nitrat-Langzeittherapie: weniger Tabletten – mehr Wirkung

Die seit über 100 Jahren bekannte positive Wirkung von Nitraten in der Behandlung des Angina pectoris-Anfalls ist unumstritten. Zur Prophylaxe des Angina pectoris-Anfalls bei unvorhergesehener körperlicher oder psychischer Belastung, aber auch angesichts eventueller spontan auftretender, klinisch stumm verlaufender Episoden einer Myokardischämie ist eine Langzeit-Medikation mit Nitraten sinnvoll. Während unter chronischer Nitrat-Gabe der Rückgang induzierter Kopfschmerzen erwünscht und das Nachlassen der blutdrucksenkenden und herzfrequenzsteigernden Wirkung allgemein als gesichert gilt, war eine in bezug auf den antiischämischen (antianginösen) Effekt auftretende Toleranzentwicklung im Laufe der letzten Jahre zunehmend Gegenstand kontroverser Diskussion.

Bei der Analyse der zu diesem Problem bislang vorliegenden klinischen Studien müssen die jeweils geprüften Parameter einer Myokardischämie genauer differenziert werden: Angaben über Angina pectoris-Häufigkeit und Nitroglyzerin-Verbrauch sind in hohem Maße subjektiv und nur schwer statistisch zu untermauern. Die Bestimmung der „Belastbarkeit" des Patienten, d. h. des Zeitintervalls zwischen Ergometrie-Beginn und dem Auftreten einer „leichten" oder „schweren" Angina pectoris ist ebenfalls problematisch, da die Belastungsdauer vom Prüfer erheblich beeinflußt werden kann.

Diskussion über Nitrat-Toleranz

Aus diesem Grunde sollte in der Diskussion über die Nitrat-Toleranz klinischen Studien, in denen möglichst „objektive" Parameter bei jeweils identischen Belastungsstufen geprüft wurden, größeres Gewicht beigemessen werden. Der am häufigsten verwendete „objektive" Parameter ist die belastungsinduzierte ST-Strecken-Senkung. Neben der szintigraphischen Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion während Belastung wurde in einigen Studien auch der Belastungs-Pulmonalarteriendruck gemessen.

Aber auch bei ausschließlicher Betrachtung der „objektiven" Parameter bleiben die kontroversen Aussagen über die eventuelle Entwicklung einer Nitrat-Toleranz in bezug auf die antiischämische Wirkung bestehen. Als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien kann weder die Verwendung verschiedener Substanzen (Isosorbiddinitrat oder Isosorbid-5-Mononitrat), unterschiedlicher galenischer Zubereitungen (retardierter und nicht-retardierter Präparate) noch die Durchführung unterschiedlich strenger Studienprotokolle herangezogen werden, da randomisiert, doppelblind und cross-over angelegte Studien ohne Nachweis eines Wirkungsverlustes und offene Studien mit Nachweis einer Toleranzentwicklung vorliegen.

Auch zwischen der Tagesgesamtdosis und dem Auftreten einer Toleranzentwicklung besteht keine enge Beziehung, da einerseits bei relativ niedrigen Tagesdosen von 60 mg Isosorbiddinitrat/Tag eine deutliche Abschwächung der antiischämischen Wirkung beobachtet wurde, andererseits ist selbst bei einer Tagesdosis von 480 mg Isosorbiddinitrat eine unverändert anhaltende antiischämische Wirksamkeit beschrieben.

Compliance äußerst wichtig

Da die Nitrat-Toleranz rasch (innerhalb von 1 bis 2 Tagen) eintritt und vor allem schnell reversibel ist, kommt der wirklichen Einnahme einer jeden einzelnen verordneten Tablette, d. h. also der Compliance („Einnahmetreue"), am ehesten die entscheidende Bedeutung zu. Eine schlechte Compliance, die mit zunehmender Anzahl der verschiedenen Tabletten wahrscheinlicher wird, kann somit die klinische Bedeutung der Nitrat-Toleranz verschleiern. Da in den einzelnen Studien, in denen die Nitrate oral mindestens dreimal täglich verordnet wurden, eine vermutlich unterschiedliche Compliance die kontroversen Ergebnisse zu erklären vermag, stellt sich die Frage nach einer eventuellen Toleranzentwicklung bei längeren Dosierungsintervallen.

Überprüfung der Compliance

Klinische Untersuchungen mit längeren Dosierungsintervallen, z. B. 12 oder 24 Std., lagen bislang nicht vor. Aus diesem Grunde untersuchten wir, ob bei Einhaltung unterschiedlicher Dosierungsintervalle von 12, 18 und 24 Std. eine Nitrat-Toleranz bezüglich des antiischämischen Effektes auftrat. Die wichtige Überprüfung der Compliance erfolgte anhand der Riboflavin-Urin-Fluoreszenz-Methode. Während bei 12stündigem Dosierungsintervall der verordneten 80-mg-Tabletten Isosorbiddinitrat-retard (Einnahme jeweils morgens und abends) ein deutlicher Wirkungsnachlaß bezüglich der belastungsinduzierten ST-Strecken-Senkung und der linksventrikulären Auswurffraktion unter Belastung im Laufe von zwei Wochen auftrat, war bei 24stündigem Dosierungsintervall (Einnahme jeweils nur morgens über den gleichen Zeitraum) der anti-

Dr. med. *S. Silber*, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität (Direktor: Prof. Dr. med. *E. Buchborn*), Ziemssenstraße 1, D-8000 München 2.

ischämische Nitrateffekt voll erhalten. Die Compliance in bezug auf jede einzelne vorgeschriebene Tablette betrug 95%.

Allerdings war bei der einmaligen täglichen Gabe die Wirkung am Abend ungenügend. Eine Dosissteigerung (täglich 1× 120 mg Isosorbiddinitrat-retard, jeweils morgens, über zwei Wochen) ließ zwar ebenfalls keine Toleranzentwicklung erkennen, die Wirkung am Spätnachmittag und abends war jedoch insgesamt ebenfalls ungenügend. Unter Einhaltung eines Dosierungsintervalls von 18 Std., d. h. Verabreichung der 80-mg-Tabletten jeweils morgens und am frühen Nachmittag (z. B. 8.00 Uhr und 14.00 Uhr), trat im Laufe von zwei Wochen keine Toleranzentwicklung auf. Da die maximale Wirkung einer 80-mg-Tablette Isosorbiddinitrat-retard 6 Std. anhält, ist bei Anwendung dieses modifizierten Dosierungsschemas unter oraler Nitrat-Langzeittherapie sowohl mit einer vollen Aufrechterhaltung der antiischämischen Wirksamkeit als auch mit einer guten 12-Stunden-Wirkung zu rechnen. Bei Patienten mit überwiegend nächtlicher Symptomatik können die Tabletten auch mittags und abends eingenommen werden.

Kombinationstherapie empfohlen

In Anbetracht des zur Aufrechterhaltung der vollen Nitratwirkung erforderlichen täglichen „nitratfreien Intervalls" erscheint die transdermale Nitrat-Applikation mit 24-Stunden-Wirkung problematisch; Nitrate sollten in der Behandlung der ischämischen Herzerkrankung grundsätzlich in Kombination mit anderen antiischämisch wirksamen Substanzen, insbesondere Beta-Blockern und/oder Kalzium-Antagonisten, verabreicht werden.

Dokumentation: D1 – E2 Nitrate – orale Applikation

MMW

Originalia im Druck

Langzeitbestrahlung nicht resezierbarer intrakranieller Hirntumoren

F. Mundinger

Mit den Jod-125-Seeds steht ein neues Radiopharmakon zur interstitiellen (lokalen) Bestrahlung (Curie-Therapie) von nicht resezierbaren Hirntumoren selbst (zerebralen Tumoren) oder Tumoren des Innenraumes des Gehirnschädels (extrazerebralen Tumoren) zur Verfügung. Die Strahler werden mit Hilfe der Computer-Tomographie-Stereotaxie exakt in den Tumor oder das Tumorrezidiv permanent oder temporär eingebracht. Dadurch bleibt die Dosisabgabe weitgehend auf den Tumor beschränkt.

Prof. Dr. med. *F. Mundinger*, Abteilung Stereotaxie und Nuklearmedizin (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. *F. Mundinger*), Neurochirurgische Klinik der Universität (Geschf. Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. *F. Mundinger*), Hugstetter Straße 55, D-7800 Freiburg i. Br.

Manuskript eingegangen am 2. 3. 1984, zur Veröffentlichung angenommen am 19. 4. 1984.

Mangan und Epilepsie

K. Decker, E. Reichardt, P. Schramel

Mangan im Serum wurde bei Gesunden und Anfallskranken durch Atomabsorptions-Spektrometrie, aber auch durch Neutronenaktivierungs-Analyse bestimmt. Es fanden sich bei Gesunden Durchschnittswerte um 5,4 ng/ml im Serum. Bei Anfallskranken waren die Werte bei Männern auf 4,6 mg/ml, bei Frauen auf 3,7 mg/ml erniedrigt. Die Bedeutung dieses Befundes für die Entstehung der Anfallserkrankung ist schwer erklärbar.

Prof. Dr. med. *K. Decker*, Abteilungsvorsteher der Neuroradiologischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Hippius*), Dr. med. *P. Schramel*, Nervenklinik der Universität, Nußbaumstraße 7, 8000 München 2.

Manuskript eingegangen am 5. 3. 1984, zur Veröffentlichung angenommen am 15. 3. 1984.

Harnzucker-Selbstkontrolle für Diabetiker

E. Haupt, J. Hilgenfeldt, R. Koberstein

Zur Vereinfachung der Harnzucker-Selbstkontrolle wurde überprüft, ob Diabur-Test® 5000 auch bei Benetzung im Harnstrahl zuverlässige Ergebnisse liefert. 32 diabetische Patienten führten auf diese Weise Harnzukker-Selbstkontrollen durch.

Die im Labor erzielten Ergebnisse stimmten in 71% der Fälle mit den Hexokinase-Werten überein. Bei Benetzung von Diabur-Test® 5000 im Harnstrahl wurden in der Selbstkontrolle zu 64% richtige Ablesungen erzielt. Damit hat sich gezeigt, daß eine zuverlässige Schätzung der Harn-Glukose auch unter diesen vereinfachten Bedingungen möglich ist.

Prof. Dr. med. *E. Haupt*, Klinikum der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (BfA), Saale-Klinik, Kurhausstraße 20, Dr. *J. Hilgenfeldt*, Zentrallabor am Klinikum der BfA, Kurhausstraße 21, D-8730 Bad Kissingen, Priv.-Doz. Dr. *R. Koberstein*, Boehringer Mannheim, Sandhofer Straße 116, D-6800 Mannheim 31.

Manuskript eingegangen am 13. 1. 1984, zur Veröffentlichung angenommen am 17. 4. 1984.

 © MMV Medizin Verlag GmbH München, München 1984