

Wie zuverlässig sind „Nitrite“ zur Behandlung der Angina pectoris?

Gustav Kuschinsky

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

„Nitrite“ oder auch „Nitrokörper“ sind zwar nicht korrekte, aber gebräuchliche Bezeichnungen für Nitrite und organische Nitrate, die zur Behandlung der Angina pectoris verwendet werden. Die gute Wirksamkeit des klassischen Mittels dieser Gruppe, Nitroglycerin (und des praktisch verdrängten Amylnitrit), wurde auf den direkten gefäß-erweiternden Angriff bezogen.

► Die therapeutische Wirksamkeit der „Nitrite“ beruht nicht auf der Koronarerweiterung.

Da beim Angina-pectoris-Anfall eine durch arteriosklerotische Gefäße bedingte relative Ischämie besteht, lag es nahe, den therapeutischen Erfolg des gefäß-erweiternden Nitroglycerins auf eine Erweiterung der Koronargefäße zu beziehen. Dieser Schluß ist unrichtig, denn die Koronargefäße sind im Zustand der mangelhaften Sauerstoffversorgung ohnehin maximal erweitert.

► Der therapeutische Erfolg des Nitroglycerins beruht auf der Entlastung des Herzens durch Verminderung der Herzarbeit.

Diese kommt zustande durch eine leichte Blutdrucksenkung und eine Verringerung der dem Herzen zufließenden Blutmenge infolge einer Erweiterung der Kapazitätsgefäße. So wird also der Sauerstoffbedarf vermindert, das Herz arbeitet ökonomischer.

Koronarerweiternde Pharmaka sind bei Angina pectoris nicht eindeutig besser als Placebo

Daß es tatsächlich nicht auf eine Erweiterung der bereits maximal erweiterten Koronargefäße ankommen kann, geht auch aus folgenden Befunden hervor: Mittel, die beim Versuchstier und beim Menschen (sofern er nicht einen Angina-pectoris-Anfall hat) eine maximale Koronargefäßerweiterung hervorrufen, wie zum Beispiel Dipyridamol (Persantin®), Carbochromen (Intensain®) oder Hexobendin (Reoxyl®) sind zur Behandlung des Angina-pectoris-Anfalls nicht eindeutig besser wirksam als Placebo.

Es ist zu bedenken, daß Placebo in etwa 40 bis 50 Prozent der Fälle wirksam ist! Die Überlegenheit von Nitroglycerin gegenüber den genannten Substanzen ist gesichert, obgleich es die Koronargefäße auch nicht mehr erweitern kann als diese. Allerdings sind folgende Einschränkungen zu machen:

► Nitroglycerin muß von der Mundhöhle aufgenommen werden (zum Beispiel als Zerbeißkapseln, Tabletten oder Spray).

► Es darf nicht heruntergeschluckt werden. Nitroglycerin ist dann pharmakologisch unwirksam, weil ein auch in der menschlichen Leber aktives Enzym Nitroglycerin abbaut. Es handelt sich um Glutathion-Organophosphat-Reduktase.

Die wichtigste Substanz zur Bekämpfung des Angina pectoris-Anfalls ist Nitroglycerin. Seine therapeutische Wirkung beruht ebenso wie die anderer „Nitrite“ nicht auf der Koronarerweiterung, sondern auf der Entlastung des Herzens durch Verminderung der Herzarbeit. Koronarerweiterer als solche sind nicht besser wirksam als Placebo. Nitroglycerin kann während der Aufbewahrung unwirksam werden. Nur perlinguale Zuführung von Nitroglycerin und einigen Langzeitraten ist erfolgreich. Alle „Nitrite“, die heruntergeschluckt werden, führen nicht zu einem eindeutigen pharmakologischen Effekt, der nach Tagen oder Wochen noch sicher reproduzierbar ist.

Es mag sein, daß eine einmalige oder mehrmalige Zufuhr durch den Magen mitunter wirksam ist; erst nach länger wiederholter Zufuhr würde das genannte Enzym dann durch Induktion vermehrt wirksam. Nitroglycerin kommt nach perlingualer Zufuhr schnell zur Wirkung, anscheinend noch schneller (psychische Beteiligung?) in Form von Spray. Dieser Effekt läßt sich auch bei prophylaktischer Gabe kurz vor einer Belastung zeigen. Herzschmerz und Elektrokardiogramm-Veränderungen bleiben dann aus. Ein Nachteil des Nitroglycerins liegt in seiner kurzen Wirkungsdauer. Die Zufuhr muß also bei erneut auftretenden Anfällen eventuell häufig wiederholt werden. In manchen Fällen entwickelt sich, besonders nach hoher Dosierung, eine Gewöhnung (Toleranzerhöhung) an Nitroglycerin. Die Dosis muß dann gesteigert werden. Damit wird aber die Gefahr des Unwirksamwerdens der Substanz noch weiter erhöht. Diese Erscheinung ist möglicherweise mit einer erhöhten Aktivierung des oben genannten reduzierenden Enzyms zu erklären. Sie ist nach Absetzen in einigen Tagen re-

„Nitrite“ bei Angina pectoris

versibel. Das Phänomen erhöhter Nitro-Toleranz ist längst von Arbeitern bekannt, die in Betrieben mit Nitrit in Berührung kommen.

Nitroglycerin kann während der Aufbewahrung unwirksam werden

Das Unwirksamwerden von Nitroglycerin kann aber auch andere Ursachen haben. Die Substanz kann selbst in einem geschlossenen Behälter unwirksam werden, wenn

▷ der Behälter aus Kunststoff besteht,

▷ sich im Behälter Papier oder Watte befindet,

▷ das Präparat mit anderen Medikamenten in der Jacken- oder Handtasche des Patienten oder in einem kleinen Behälter aufbewahrt wird.

Unter solchen Bedingungen nehmen zwei Tabletten Acetylsalicyl-

säure in einer Woche 0,2 Milligramm Nitroglycerin auf!

Eine Woche nach Aufbewahrung von Nitroglycerin-Tabletten zusammen mit einem Gramm Watte waren nur noch etwa 33 Prozent der ursprünglichen Menge festzustellen! Von Patienten in kleine Plastikbehälter abgefüllte Tabletten verloren bei Zimmertemperatur in wenigen Tagen ihre Wirksamkeit (Darstellung 1).

Ärzte und Apotheker müssen die Patienten über diese für den Erfolg der Therapie wichtigen Fakten unterrichten.

Tabelle 1: Wichtigste nitrihaltige Medikamente

Präparat-Namen

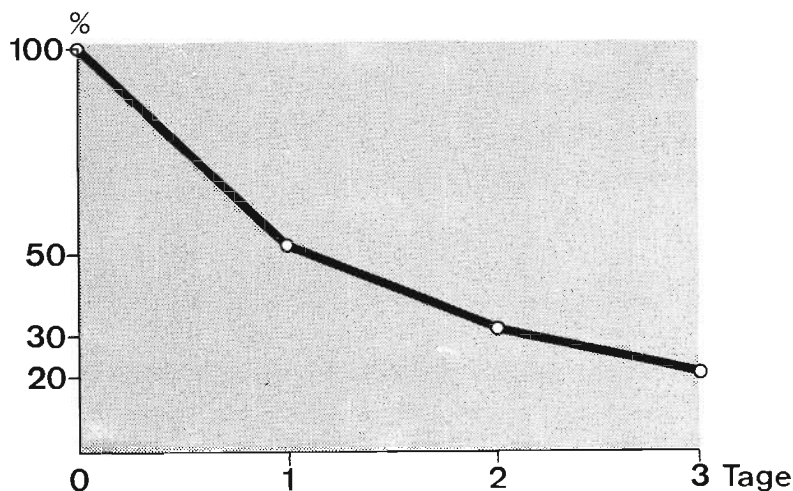
Dipyridamol in Persantin®
Carbochromen in Intensain®
Hexobendin in Reoxyl®

Nitroglycerin-Präparate zur sublingualen Applikation

Nitroglycerin Compretten®
Nitrolingual®
Nitrolingual®-Spray
Angiolingual®
Gilucor „nitro“®
Nitrangin® u. a.

Nitroglycerin-Präparate zur Zufuhr durch den Magen

Nitrolingual®-Retard
Nitro-Mack®-Retard
Klavikordal®-Retard
Sustac®-Retard u. a.
Erythritoltetranitrat in Dilcoran®
Stenocardin® u. a.
Mannitolhexanitrat in Moloid®
Isosorbitdinitrat in Isoket®



Darstellung 1: Verlust der Wirksamkeit von Nitroglycerin-Tabletten in Plastikbehältern

Langzeitnitrate

Im Zusammenhang mit der schnellen enzymatischen Zerstörung von Nitroglycerin durch die Leber entsteht die Frage: Wie verhalten sich die „Langzeitnitrate“? Im Versuch an Ratten wurden außer Nitroglycerin auch Isosorbitdinitrat und Mannitolhexanitrat durch die Leber zerstört. In Anbetracht der auch in der menschlichen Leber nachgewiesenen Aktivität der Glutathion-Organophosphat-Reduktase muß nach jeder Zufuhr durch den Magen mit einem mehr oder weniger weitgehenden Abbau aller Langzeitnitrate gerechnet werden. Die entstehenden Metaboliten haben eine beträchtlich geringere Wirkung als die Ausgangssubstanzen. Unter diesen Umständen muß der Nachweis der klinischen Wirksamkeit im Doppelblindversuch geführt werden.

Dies ist methodisch in Anbetracht der spontanen Schwankungen des Krankheitsbildes und der höheren Rate von Placebowirkungen sehr schwierig.

► Für keines der bisher gebräuchlichen Langzeitnitrate ist der eindeutige Nachweis der sicheren pharmakologischen Wirksamkeit nach langdauernder oraler Zufuhr (Herunterschlucken) erbracht worden, so zum Beispiel für Erythritoltetranitrat, Mannitolhexanitrat, Isosorbitdinitrat. ▷

Allerdings konnte im Doppelblindversuch die eindeutige Wirkung von Isosorbitdinitrat und Erythritoltetranitrat bei einer kleinen Zahl ausgewählter Patienten ($n=11$) an Elektrokardiogramm und Auftreten von Angina-pectoris-Schmerz nach Belastung nachgewiesen werden. Wieweit sich dieser Befund bei längerer Zufuhr und unter anderen Bedingungen bestätigen läßt, muß abgewartet werden. Sublingual zugeführt, ist Isosorbitdinitrat nach einigen Angaben so wirksam wie Nitroglycerin, nach anderen nicht.

Unempfindlichwerden gegen Nitroglycerin nach gastroenteraler Zufuhr von „Nitriten“ ist möglich

„Nitrite“ werden vom Arzt in der Hoffnung verordnet, daß sie vielleicht doch etwas nützen könnten. Dagegen wäre nichts einzuwenden, wenn die Patienten durch die gastroenterale Zufuhr dieser Substanzen nicht gegen Nitroglycerin unempfindlich werden würden. Diese Möglichkeit ist nicht auszuschließen. Dadurch könnte einem Patienten die letzte therapeutische Hilfe genommen werden.

Es ist selbstverständlich, daß die Therapie der Angina pectoris auch andere Maßnahmen erfordert, zum Beispiel angemessene körperliche Bewegung (!), Tranquillantien, eventuell β -Blocker, wenn nötig Herzglykoside.

Literatur

Needleman, P., et al.: Organic nitrates: Relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy, *J. Pharm.* **181** (1972), 489 — Shangraw, R. F.: Unstable nitroglycerin tablets, *New Engl. J. of Medicine* **286** (1972), 950 — Aronow, W. S.: The medical treatment of angina pectoris, V. Long-acting nitrites as antianginal drugs, *Amer. Heart J.* **84** (1972), 567 — Kaltenbach, M., et al.: Wirksamkeit fünf verschiedener langwirksamer Nitroderivate auf die Angina pectoris, *Dtsch. med. Wschr.* **1972**, 1479 — Aronow, W. S.: Drug therapy: Management of stable angina, *New Engl. J. Medicine* **289** (1973), 516

Anschrift des Verfassers:
Professor Dr. med. G. Kuschinsky
65 Mainz
Obere Zahlbacher Straße 67

Probleme der Vorsorgeuntersuchung des Mammakarzinoms

Anton Gregl, Hans Jürgen Hilfrich und Dietrich Flaskamp

Aus der Radiologischen Klinik
(Direktor: Professor Dr. med. H. Poppe) und der Frauenklinik
(Direktor: Professor Dr. med. H. Kirchhoff)
der Universität Göttingen

Mit der Mammographie sind okkulte Frühkarzinome, selbst wenn deren Durchmesser noch keine fünf Millimeter beträgt, in 70 bis 90 Prozent der Fälle zu diagnostizieren; das gilt auch für fettreiche Brüste. Gegenüber anderen apparativen Methoden hat die Mammographie den Vorteil, daß sie für Reihenuntersuchungen geeignet ist und Kontrolluntersuchungen möglich sind. Thermographie und Mammographie sind allerdings keine konkurrierenden, sondern sich ergänzende Verfahren. In der Universitäts-Frauenklinik Göttingen wurde bei einem nicht ausgewählten Kollektiv von 1100 Frauen in acht Fällen mit der Mammographie ein klinisch bisher nicht bekanntes Mammakarzinom entdeckt; insgesamt wiesen 319 der Patientinnen mammographisch auffällige Befunde auf.

In der Karzinomvorsorge des Gebärmutterhalskrebses sind die kolposkopische und vornehmlich die zytologische Routineuntersuchung zu einem festen Bestandteil der gynäkologischen und der allgemein medizinischen Sprechstunde geworden; diese Untersuchungen werden von den Kostenträgern übernommen. Anders ist es bei der Vorsorgeuntersuchung des Mammakarzinoms; hier ist über die zur Verfügung stehenden analogen Methoden weder qualitativ noch quantitativ das letzte Wort gesprochen worden.

Generell bieten sich drei verschiedene Verfahren an:

► die Selbstuntersuchung durch die Frau,

► routinemäßige Palpation des Arztes in der Sprechstunde,

► apparative Methoden (Ultraschall, Thermographie, Mammographie, Xerographie).

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen dürfte dabei vorerst der Mammographie die größte Treffsicherheitsrate zuzuordnen sein. Einige Autoren glauben, daß keine andere Untersuchungsmethode so viel für die Früherkennung des Mammakarzinoms zu leisten vermag wie die Mammographie. Die Entdeckungsrate bei Röntgenreihenuntersuchungen und symptomlosen Brustkrebsen schwankt in den Extremwerten zwischen 0,4 Promille und zwölf Promille des gesamten untersuchten Kollektivs. ▷