

deutung. Diese Zusammenhänge sind zu erforschen: Mechanismen, die gelegentlich Symptome hervorrufen aber auch stumme und potentiell schädigende Störungen im ventrikulären Myokard verursachen, auch unter Nitrattherapie.

④ Eine Antwort auf die Frage nach einer Toleranzentwicklung unter Nitratlangzeitgabe ist auch durch eine ständige Wiederholung von Untersuchungen mit analogem Design bezüglich Patientenselektion und Wirksamkeitsparameter nicht gegeben.

Der Januskopf über zahlreichen klinischen Studien erinnert nur zu deutlich daran, daß „Toleranzentwicklung“ für den praktischen Alltag keine entscheidende Bedeutung hat. Dennoch sollte im Einzelfall auf eine Wirkungsabschwächung – im Englischen prägnant als „refractoriness“ bezeichnet – geachtet werden. Eine einschleichende Dosierung und eine zeitliche und mengenmäßig an die klinischen Bedürfnisse des Einzelpatienten angepaßte Tagesdosis verhindert die Wirkungsabschwächung bei Langzeitgabe.

⑤ Das breite Nitratangebot – vier verschiedene Substanzen, 17 GTN-Anbieter mit 29 Zubereitungsformen, 20 ISDN-Anbieter mit 21 und 8 IS-5-MN-Anbietern mit zur Zeit 8 Zubereitungen, dazu das Molsidomin mit eingeschränkter Indikation – schafft Verwirrung und erschwert bei der heutigen nebulösen Information einiger Hersteller in der Werbung die richtige Anwendung. Bedauerlich ist nur, daß Maßhalteappelle ungehört verhallen, wenn Artikel mit unkritisch reflektiertem Inhalt in einem der gesamten Ärzteschaft zugeleiteten Journal erscheinen.

Professor Dr. med.
Norbert Rietbrock
Apothekerin Raphaela Heidemann
Abteilung für
Klinische Pharmakologie
der Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
6000 Frankfurt 70

Schlußwort

Wir sind mit Herrn Prof. Rietbrock einig, daß bei der Beurteilung von Therapieverfahren vielfach die Unterscheidung zwischen bloßen Behauptungen und wissenschaftlich fundiertem Wissen schwerfällt. Deshalb wurde von uns zur Problematik der Langzeittherapie mit Nitraten eine Übersichtsarbeit im DEUTSCHEN ARZTEBLATT veröffentlicht, der eine kritische und eingehende Analyse sämtlicher Untersuchungen der Weltliteratur zu diesem Thema sowie eine Reihe eigener, sehr sorgfältig durchgeführter Studien zugrunde liegt.

Leider ist der Leserbrief von Herrn Prof. Rietbrock ein Beispiel dafür, wie durch emotional gefärbte und nichtssagende Feststellungen ein Problem verwischt und Verwirrung geschaffen wird. Wir wollen deshalb nur auf die Gesichtspunkte des Leserbriefs eingehen, die im Interesse des Lesers und der Patienten eindeutig klargestellt werden müssen.

Die Tatsache der Toleranzentwicklung bei Nitratlangzeittherapie hinsichtlich der antiischämischen Wirkung ist tierexperimentell eindeutig nachgewiesen und durch eine große Zahl klinischer Untersuchungen aus Europa, Kanada und den USA unzweifelhaft belegt. Es ist nicht der Sinn einer Übersichtsarbeit im DEUTSCHEN ARZTEBLATT, sämtliche Studien, insbesondere, wenn die Schlußfolgerungen nicht allgemein akzeptiert sind, im einzelnen aufzuführen. Dies ist im Rahmen einer, der Übersicht im DEUTSCHEN ARZTEBLATT zugrundeliegenden Veröffentlichung unserer Arbeitsgruppe vorgenommen worden (Herz 9, 115, 1984).

Unter Toleranzentwicklung wird eine Wirkungsabschwächung bzw. ein Wirkungsverlust bei wiederholter Verabreichung eines Medikamentes verstanden. Der Begriff Toleranzentwicklung impliziert eine Wirksamkeit bei erstmaliger Verabreichung sowie bei Wiederverabreichung nach einem

therapiefreien Intervall während Langzeitbehandlung und ist nicht gleichbedeutend mit „refractoriness“, worunter eine grundsätzliche Nichtansprechbarkeit gegenüber einem Medikament oder einer Medikamentengruppe verstanden wird. Eine Toleranzentwicklung tritt bei allen Therapieformen mit Nitraten auf, die mit gleichmäßigen Nitratplasmakonzentrationen – als Folge von Nitratkumulation bei oraler, oder aufgrund gleichmäßiger Nitratfreisetzung bei transdermaler Applikation – verbunden sind, weil für die klinische Wirkung bei Langzeittherapie offensichtlich die Änderung der Nitratplasmakonzentration in Relation zum Ausgangswert und weniger die absolute Höhe der Plasmakonzentration entscheidend ist.

Die unmittelbare praktische Bedeutung des Problems ist darin zu sehen, daß dem Patienten bei ungeeignetem Dosierungsschema der antiischämische Schutz vorerhalten und eine potentiell gefährliche Situation herbeigeführt wird, weil Arzt und Patient bei regelmäßiger Nitrategie einen wirksamen antiischämischen Schutz vermuten.

Die von uns als „Intervalltherapie“ erarbeitete Form der Nitratverabreichung erlaubt einen wirksamen Einsatz dieser Substanzgruppe bei Langzeittherapie. Durch Verabreichung von nicht-retardiertem Isosorbiddinitrat (ISDN) mit einem kürzeren und einem längeren Intervall – wobei je nach dem Auftreten der Myokardischämie die Medikation morgens und mittags oder mittags und abends verabreicht wird – oder durch einmal tägliche Gabe von ISDN retard 1×120 mg werden eine Nitratkumulation vermieden und ein sicherer antiischämischer und antiangiöser Effekt erzielt. Die Wirksamkeit dieser Therapieform ist im Rahmen sorgfältig durchgeführter Studien dokumentiert. Dabei stellen standardisierte Belastungstests das zur Zeit sicherste und aussagefähigste Verfahren zur Be-

urteilung der Effektivität von Pharmaka zur Behandlung der Belastungsischämie dar. Gerade bei Patienten mit stummer Myokardischämie sind derartige objektive und bewährte Beurteilungskriterien von entscheidender Bedeutung. Andere Untersuchungsverfahren, wie zum Beispiel die ST-Strecken-Analyse mittels Langzeit-EKG-Registrierung, befinden sich noch in klinischer Erprobung.

Untersuchungen, bei denen nach dem sogenannten Cross-over-Prinzip jeder Patient während zweier Phasen Placebo oder das Prüfpräparat erhält, sind mit vergleichsweise geringer Patientenzahl durchführbar, weil der Medikamenteneffekt intraindividuell im Vergleich zu Placebo beurteilt werden kann. Das Prinzip der „Intervalltherapie“ darf somit als gesichert aufgefaßt werden. Die Feststellung von Herrn Prof. Rietbrock „nicht eine sogenannte Intervalltherapie, sondern eine auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgerichtete Therapie macht die antianginösen Effekte auch bei Langzeittherapie nutzbar“ hört sich zwar gut an, ist in dieser allgemeinen Form jedoch wenig hilfreich und kann klare und dokumentierte effektive Therapierichtlinien nicht ersetzen.

Die zitierten Angaben zu unserer Untersuchung über Glyceroltrinitrat (GTN)-Pflastersysteme lagen zum Zeitpunkt, als der Artikel für das DEUTSCHE ARZTEBLATT verfaßt wurde, noch nicht vor. Da eine mißverständliche Darstellung erfolgte, soll kurz auf die Befunde eingegangen werden. Alle fünf untersuchten Patienten zeigen 2,5 Stunden nach erstmaliger Verabreichung des Pflastersystems einen eindeutigen antiischämischen Effekt mit einer Reduktion der ST-Streckensenkung zwischen 50 Prozent und 100 Prozent und GTN-Plasmakonzentrationen zwischen 0,14 und 1,18 ng/ml. Zwölf Stunden nach Anbringen des Systems war der antiischämische Effekt bei allen Patienten stark abgeschwächt, die GTN-Plasmakon-

zentrationen lagen jedoch in einem vergleichbaren Bereich. Wurde das Pflaster über 24 Stunden belassen, konnte 2,5 Stunden nach Pflasterwechsel wiederum nur noch eine geringe antiischämische Wirkung trotz GTN-Plasmakonzentrationen in einem, der initialen Verabreichung entsprechenden Bereich nachgewiesen werden. Unsere Aussage, daß die Wirkungsabschwächung, die sich im Verlauf der Therapie mit GTN-Pflastersystemen bei vergleichbar

hohen Plasmakonzentrationen zeigt, als Toleranzentwicklung aufzufassen ist, bleibt somit unverändert bestehen.

Anschrift für die Verfasser:

Professor Dr. med.
Werner Rudolph
Direktor der Klinik für
Herz- und Kreislauferkrankungen
des Deutschen
Herzzentrums München
Lothstraße 11, 8000 München 2

FÜR SIE GELESEN

Langzeitwirkung von Cholin-Theophyllinat

Nächtliches pfeifendes Atmen ist bei Patienten mit Asthma bronchiale häufig. Theophyllin mit retardierter Freisetzung kann die Symptome reduzieren.

Da Theophylline Stimulantien des Zentralnervensystems sind, wurde die Wirkung einer Zehn-Tage-Therapie mit zweimal täglich langzeitwirkendem Cholin-Theophyllinat oder Placebo auf nächtliche Bronchokonstriktion, nächtliche Sauerstoff-Sättigung sowie die Schlafqualität in einer Doppel-blind-Cross-over-Untersuchung bei neun Patienten mit stabilem nächtlichen Asthma durchgeführt (fünf Männer, vier Frauen im Alter von 23 bis 64 Jahren; forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde (FEV₁) 0,85–3,8 l; Vitalkapazität: 1,95–6,1 l).

Bei Behandlung mit dem wirksamen Mittel hatten alle Patienten Plasma-Theophyllin-Konzentrationen von mind. 28 mmol/l (5 µmol/ml) (Spitzen-Plasma-Theophyllin-Konzentrationen 50–144 mmol/l (9–26 µmol/ml). Das morgendliche FEV₁ lag bei Behandlung mit langzeitwirkendem Cholin-Theophyllinat mit im Schnitt 2,7 l höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (2,1 l). Sowohl die Symptome im Verlauf des Tages als

auch die nächtlichen Symptome waren bei den mit langzeitwirkendem Cholin-Theophyllinat behandelten Patienten reduziert, und die subjektive Schlafqualität war verbessert (p < 0,002).

Bei Behandlung mit dem wirksamen Mittel verschlechterte sich die durch EEG festgestellte Schlafqualität bei einer erhöhten Schlaflosigkeit und gesteigerter Somnolenz (p < 0,05) sowie einer Reduzierung der Non-REM-Phasen (p < 0,005).

Die Behandlung mit Cholin-Theophyllin hatte weder eine Auswirkung auf das Auftreten noch auf die Schwere der vorübergehenden nächtlichen hypoxämischen Schübe oder Apnoen bzw. auf flache oder schnelle Atmung.

Die Autoren halten die Verbesserung der Bronchokonstriktion und die subjektive Qualität des Schlafs für den Patienten letztendlich für wichtiger als die durch EEG festgestellte Verschlechterung des Schlafs und stufen Theophyllin als wichtiges Arzneimittel zur Behandlung nächtlicher Asthma-Anfälle ein, wobei jedoch auch auf die Notwendigkeit von Langzeitstudien hingewiesen wird. dpe

Rhind, G. B., et al: Sustained release choline theophyllinate in nocturnal asthma. Brit. Med. Journal 291 (1985) 1605–1607.
Dr. G. B. Rhind, Rayne Laboratory, City Hospital, Edinburgh EH10 5SB, Schottland.