

Diversen

Chemotherapie van hersentumoren

FEWER en medewerkers (1972) beschrijven de resultaten van cytostatische behandeling van primaire hersentumoren en van metastasen in de hersenen van andere gezwellen.

De behandeling bestond uit 3 dagen achter elkaar toediening van carmustine (1,3 bis(2 chloro-ethyl)-1-nitrosoureum of BCNU) intraveneus, eenmaal in de 6 weken, al of niet gecombineerd met vincristine 1 mg per m² om de 14 dagen. De keuze was op carmustine gevallen daar dit snel de bloed-liquorbarrière doordringt en bij dieren met hersentumoren werkzaam bleek te zijn. Dit laatste argument geldt ook voor vincristine.

De volgende diagnoses waren bij de patiënten gesteld: glioblastoma (42), astrocytoma (15), hersenstamglioom (7), ependymoom (4), carcinoom (3), melanoom (4), medulloblastoom (3), astrocytoma van het ruggemerg (2), ectopisch pinealoorn (1).

Het effect van de behandeling werd beoordeeld naar het

al of niet ontstaan van een klinische, voornamelijk neurologische verbetering. Een gunstig effect werd gezien bij 48% van de 61 patiënten die alleen met BCNU werden behandeld en bij 30% van de uit 20 patiënten bestaande BCNU-vincristine-groep. De duur van de verbetering varieerde van gemiddeld 3¹/₄ maand voor glioblastomen en 6³/₄ maand voor astrocytomen tot 11 maanden voor ependymomen. De resultaten zijn nog niet bijzonder goed, vooral niet bij metastatische tumoren, en vele vragen blijven open, o.a. waarom carmustine alleen beter werkte dan carmustine en vincristine samen. De voornaamste voorlopige conclusie is, dat er ook voor hersentumoren, naast de radiotherapeutische en neurochirurgische behandeling, mogelijkheden lijken te bestaan voor cytostatische therapie.

Literatuur: FEWER, D., C. B. WILSON, E. B. BOLDREY, K. J. ENOT en M. R. POWELL (1972) The chemotherapy of brain tumors. *J. Amer. med. Ass.* 222, 549.

P. A. V.

INGEZONDEN

Pogingen tot infarctprohylaxe met oraal toegediende ouabaïne (strofantine G)

Obwohl wir in einer Kette von 7 Originalarbeiten (siehe unten) uns darum bemüht haben, mit den Mitteln der exakten Naturwissenschaften zur Klärung des Infarktmechanismus und zur Erschliessung einer wirkungssicheren perlingualen Gabe des bekannten Herzglykosids g-Strophanthin beizutragen, bezieht sich der Kommentar von Professor VAN ZWIETEN (1973) nur auf unsere Arbeit „Theoretische und experimentelle Grundlagen zur aussergewöhnlichen Pharmakokinetik des g-Strophanthins“ (VON ARDENNE und RIEGER 1972). Offenbar in Unkenntnis des Inhalts der übrigen Originalarbeiten und infolge Schwierigkeiten bei der Auswertung des mathematischen Inhalts enthält das von Prof. VAN ZWIETEN veröffentlichte Kommentar so viele Unrichtigkeiten, Irrtümer, Missverständnisse, dass auf eine Stellungnahme nicht verzichtet werden darf.

1. Die Arbeit (VON ARDENNE und KERN 1971) wurde gemeinsam mit Dr. B. KERN veröffentlicht, weil von seiner Seite die Frage an den Autor gerichtet wurde, ob nicht die in Dresden entdeckte lysosomale Zytolyse-Kettenreaktion auch beim Herzinfarkt ablaufe. Diese Frage fand eine positive Antwort. Es entsprach daher den in der Wissenschaft üblichen Gepflogenheiten, Herrn Dr. KERN in dieser ersten Veröffentlichung als Mitautor zu nennen. Es ist aber nicht zulässig, wie dies von Prof. VAN ZWIETEN geschieht, unsere Forschungen mit den Arbeiten von Dr. KERN zu identifizieren, sie sogar als Beweis für die generelle Richtigkeit der Auffassungen von Dr. KERN anzuführen.

2. Durch Nennung von g-Strophanthin-Gaben bis 80 mg/Tag entsteht der Eindruck, als ob eine unverantwortbare Empfehlung gegeben worden sei. Die höchste Menge pro Tag ist für permanente Aufrechterhaltung der g-Strophanthin-Wirkung gegeben und beträgt gemäss Tabelle 1 in VON ARDENNE und LIPPMANN (1972) nach unserer Empfehlung bei perlingualer Gabe morgens, mittags und abends je 3 bis 6 mg.

3. Die pH-Zunahme um bis zu 0,5 pH-Einheit innerhalb

von 3 min nach i.v.-Applikation von g-Strophanthin wurde von uns immer besonders dann und zwar stets gefunden, wenn die Messung in den Randbezirken des O₂-Mangelvolumens eines künstlich simulierten Herzinfarktes durchgeführt wurde (VON ARDENNE und REITNAUER 1971; VON ARDENNE u.a. 1972). Die Messungen erfolgten in objektiver Form durch Registrierungen (VON ARDENNE und LIPPMANN 1971) und haben dadurch sehr hohe Beweiskraft. Für diese Problematik ist gegen die Simulation des Infarktes an Rattenherzen durch teilweise Ligatur von Koronarien nichts einzuwenden, weil es nur darauf ankommt, ein partielles O₂-Mangelvolumen im Myokard hervorzurufen und gleichzeitig sicherzustellen, dass das g-Strophanthin noch in das Mangelgebiet gelangt. Wir selbst haben in unserem Institut etwa ein Jahr gebraucht, um die für diese Messungen benötigten pH-Glaselektroden zu entwickeln. Wegen der Kleinheit der messempfindlichen Spitze (0,1 mm) haben diese Elektroden nur eine Lebensdauer von etwa 14 Tagen. Es ist daher verständlich, dass bisher unseres Wissens niemand versucht hat, diese schwierigen Experimente zu wiederholen. Bei diesen Fakten ergibt sich eine Irreführung durch die Formulierung im kritisierten Kommentar „niemand hat dieses Experiment bestätigen können“.

4. Als Kenngrösse für die Stärke und die Streuung der Wirkung des g-Strophanthins am Herzen benutzen wir, wie schon andere von uns zitierte Autoren vor uns, die Messung der vorübergehend eintretenden QT_c-Zeit-Verkürzung im EKG. Es wird von Prof. VAN ZWIETEN bemängelt, dass Angaben darüber fehlen sollen, ob diese Untersuchungen am Herzen von Menschen oder Tieren und welcher Tierart erfolgten. Weiter wird bemängelt, dass Angaben über die gewählten EKG-Ableitungen fehlen. Beide Behauptungen sind unzutreffend. Die Messungen wurden an menschlichen Probanden vorgenommen, und in der Regel wurde die QT-Dauer in der 2. Ableitung des Präzisions-EKG ausgewertet (VON ARDENNE und LIPPMANN 1971).

5. Wir unterscheiden zwischen totaler Resorption (die im Rahmen der gefundenen aussergewöhnlichen Pharmakokinetik des g-Strophanthins massgebend ist) und der scheinbaren Resorptionsquote gemäss durch unsere Untersuchun-

gen überholten älteren Anschauungen (VON ARDENNE und RIEGER 1972). Die totale Resorption des g-Strophanthins bei optimierter perlingualer Gabe liegt nach unseren Untersuchungen bei Werten zwischen 45 und 100%. Niedrigere Resorptionsquoten findet man in den Lehrbüchern der Pharmakologie deswegen noch angegeben, weil unbekannt war, dass die herzaktive (QT_c-Zeit-aktive) Wirkung des g-Strophanthins schon nach etwa 1 min aus dem Blutkreislauf verschwindet.

6. Die Hauptzweifel von Professor VAN ZWIETEN richten sich gegen das von uns gefundene Ergebnis, dass g-Strophanthin mit perlingualer Applikation wirkungssicher gegeben werden kann. Hier geht es um die für den prophylaktischen und therapeutischen Einsatz des g-Strophanthins zentrale praktische Frage. Diese Frage, bei der wesentliche Fortschritte gegenüber der von Dr. KERN früher empfohlenen Applikationsweise erzielt wurden, findet durch die nachfolgende Zusammenfassung von Messergebnissen ihre Beantwortung. Wir haben durch Präzisionsmessungen die QT_c-Zeitverkürzung im EKG bei 3 Arten der Applikation von g-Strophanthin bestimmt: (1) bei oraler Gabe durch Verschlucken von 6 mg g-Strophanthin (enthalten in Kapseln von 0,5 bis 5 ml-Lösung, welche im Intestinaltrakt sich auflösen); (2) bei i.v.-Injektion von 0,25 mg in 10 ml NaCl 0,9% gleichmässig über 1 min injiziert; (3) perlinguale Gabe von 6 mg g-Strophanthin aus Zerbeisskapseln. Verschlucken von Speichelresten, Zerbeißen und Verteilen des Kapselinhalt über Zungen- und Mundschleimhaut.

Wir fanden den Eintritt der QT_c-Wirkung bei der Applikationsart (1) nach 10 bis 30 Minuten, bei der klassischen Applikationsart (2) nach 3 bis 5 Minuten und bei der Applikationsart (3) nach 6 bis 8 Minuten. Die Messungen zeigten, dass bei der Applikationsart (1), also oraler Gabe durch Verschlucken eines mehr oder weniger grossen Anteiles der g-Strophanthinmenge, sowohl eine starke Minderung der Wirkung eintritt als auch eine unzulässig grosse Streuung der QT_c-Wirkung (Streuung zwischen 20 und 90% der Wirkung gegenüber der klassischen Applikationsart (2)). Bei der Applikationsart (2) war eine starke Wirkung gegeben (QT_c-Verkürzung im Mittel -10% und die Streuung der Wirkung betrug dabei etwa $\pm 0,5\%$). Praktisch genau der gleiche Messbefund wie bei Applikationsart (2) ergab sich bei der Applikationsart (3), d.h. die gleiche grosse Wirkung und die gleiche sehr geringe Streuung der Wirkung.

Unsere Messungen geben den experimentellen Hinweis für die Äquivalenz in bezug auf Wirkung und Wirkungsstreuung bei den Applikationsarten (2) und (3). Die Applikationsart (3) mit perlingualer Gabe verdient aber den Vorzug, weil sie vom Patienten selbst bei Auftreten von Herzbeschwerden und in Notsituationen vor Eintreffen des Arztes durchgeführt werden kann. Die Messungen mit der Applikationsart (1) erklären, warum mit Recht diese Form der Applikation von sehr vielen Kardiologen abgelehnt wurde. Es ist jedoch nach dem Inhalt unserer Arbeiten (VON ARDENNE und LIPPMANN 1971, 1972; VON ARDENNE und RIEGER 1972) unzulässig, diese Kritik auch auf die beschriebene perlinguale Gabe des g-Strophanthin zu verallgemeinern.

Unsere zitierten Arbeiten bringen experimentelle und theoretische Ergebnisse, welche eine sehr starke Überlegenheit des g-Strophanthins gegenüber den anderen (untersuchten) Herzglykosiden in fast allen Eigenschaften nachweisen, die für den prophylaktischen oder therapeutischen Einsatz gegen den Myokardinfarkt wesentlich sind. Wir nennen zusammenfassend: (a) sehr schneller Beginn der Wirkung schon wenige Minuten nach der Applikation

(2-4 min nach optimierter i.v.-Injektion; 6-8 min nach perlingualer Gabe); (b) sehr hohe totale Resorption bei perlingualer Applikation; (c) sehr geringe Streuung der kurativen und toxischen Wirkung bei optimierter perlingualer bzw. intravenöser Gabe; (d) 6-8 Stunden anhaltender Effekt trotz schneller Elimination aus dem Blutkreislauf (2-phasiger Wirkungsmechanismus); (e) der Effekt ergibt sich durch Konzentrationswirkung und der toxische Effekt durch Potentialwirkung (VON ARDENNE und PRIEGER 1972). Beide Effekten liegen also verschiedene Gesetzmässigkeiten zugrunde (Nutzung dieses Faktors zur Optimierung der Applikation); (f) schnelles Abklingen der (bei Optimierung der Applikation) relativ geringen toxischen Wirkung (verg. hierzu auch Punkt d). Keine kritische Kumulation über Zeiten 24 h. Permanente perlinguale Prophylaxe bei gleichbleibender Dosierung pro Tag; (g) g-Strophanthin hilft spezifisch, wo ein O₂-Mangelzustand mässigen Grades besteht oder sich anbahnt. Daher kann dieses Herzglykosid in 2-facher Weise Hilfestellung geben. Es verringert dort, wo die pH-Zunahme eintritt, die Wahrscheinlichkeit der Auslösung von Myokard-Nekrosen, und es erhöht zusätzlich zu seiner klassischen inotropen Wirkung durch Verbesserung der energetischen Lage die Leistung des Myokards in einer Phase der Schwächung und Gefährdung des Herzens.

Literatur: ARDENNE, M. VON (1972) *Memoiren*. Kindler Verlag, Zürich. — ARDENNE, M. VON und B. KERN (1971) *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 26, 1769. — ARDENNE, M. VON und G. LIPPMANN (1971) *Acta cardiol. (Brux.)* 4/5, 167; (1972) *Acta cardiol. (Brux.)* 6/7 im Druck. — ARDENNE, M. VON und P. G. REITNAUER (1971) *Acta cardiol. (Brux.)* 4/5, 51; (1973) *Acta cardiol. (Brux.)* im Druck. — ARDENNE, M. VON, P. G. REITNAUER und K. RONDE (1972) *Wien. klin. Wschr.* 84, 47. — ARDENNE, M. VON und F. RIEGER (1972) *Arzneimittel-Forsch.* 22, 1845. — KERN, B. (1969) *Der Myokardinfarkt*. Haug Verlag, Heidelberg. — ZWIETEN, P. A. VAN (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 274.

Dresden, april 1973 Prof. Dr. h.c. MANFRED VON ARDENNE

Ad 1. Het kan niet worden ontkend, zoals gesteld in mijn commentaar, dat KERN de publikaties van VON ARDENNE als wetenschappelijke basis voor zijn handelwijze aanvoert. Of dit al of niet met instemming van VON ARDENNE gebeurt, doet hier niet ter zake.

Ad 2. Ook bij ouabaïne-doses van 2 maal 3 tot 2 maal 6 mg per dag is een verhoogde resorptie als gevolg van ontstekingen, verwondingen, stomatiden etc. niet denkbeeldig. De extreem hoge dosis van 80 mg is door KERN inderdaad toegepast, zij het niet in alle voorkomende gevallen.

Ad 3. Zelfs indien het door VON ARDENNE bedoelde experiment bevestigd zou kunnen worden, dan is de betekenis van een dergelijke proef voor de genoemde ouabaïne-behandeling als infarct-profylaxe niet overtuigend.

Ad 4. De betekenis van een QT_c-tijdverkorting als verklaring voor infarctprofylaxe is niet duidelijk. Waarschijnlijk is de QT_c-tijdverkorting de uiting van de bekende versmalling van actiepotentialen voor alle hartglycosiden, mits voldoende hoog gedoseerd. De relatie tussen deze waarneming en het infarctprobleem is niet in te zien.

Ad 5. Ook indien, zoals door VON ARDENNE geponeerd, de perlinguale toediening van ouabaïne even werkzaam is als de intraveneuze injectie (hetgeen tot nu toe niet bewezen is) dan is er nog geen reden om aan te nemen dat aldus infarctprofylaxe bedreven wordt.

De essentiële vraag nl. of ouabaïne op de genoemde wijze toegediend, het infarctrisico vermindert, is statistisch nooit

bewezen. De beantwoording van een dergelijke vraag is slechts mogelijk, indien enkele elementaire regels van de klinische farmacologie zorgvuldig in acht genomen worden:

a. Zorgvuldige selectie van de proefpersonen op grond van een exacte definitie van het berip infarctrisico; hierbij behoren op zijn minst ECG-onderzoekingen, een lipidenstatus, bloeddrukmetingen etc. De selectie van KERN berust op geheel andere gegevens (zie B. KERN, *Der Myokardinfarkt*, Haug Verlag, Heidelberg).

b. Een voldoende grote controlegroep, die niet met ouabaine behandeld wordt.

c. „Double-blind” onderzoekingen.

d. Een zorgvuldige statistische evaluatie van de resultaten door een competent statisticus met epidemiologische ervaring.

e. Een bewijs, dat een eventueel effect van de toegediende ouabaine dosisafhankelijk is.

Bij mijn weten zijn dergelijke onderzoekingen nooit gepubliceerd, zodat het bewijs voor de effectiviteit van oraal of perlinguaal toegediend ouabaine nog niet is geleverd. Voor verdere details zij verwezen naar het slotcommuniqué van het „Heidelberger Colloquium” (*Dtsch. Arztebl.* (1971) 50, 3325). Sindsdien zijn geen nieuwe gezichtspunten naar voren gebracht. Mede gezien de competentie van de talrijke cardiologen, pathologen, statistici en farmacologen die aan dit colloquium deel hebben genomen, lijkt het daarom verstandig de in dit communiqué uitgesproken reserve vooral in het belang van de patiënten niet te laten varen. Zodra het klinisch-farmacologisch bewijs van de infarctprofylaxe geleverd is, zal ik gaarne als eerste mijn mening herzien.

Amsterdam, april 1973

P. A. VAN ZWIETEN

Aan het artikel van Prof. VAN ZWIETEN (1973) ligt een verzoek ten grondslag van de redactie van het *Pharmaceutisch Weekblad* om een artikel te bespreken van VON ARDENNE en RIEGER (1972) „Theoretische und experimentelle Grundlagen zur aussergewöhnlichen Pharmakokinetik des g-Strophanthins”. Wij citeren tussen haakjes, geven samengevatte tekst en duiden de professoren VON ARDENNE en VAN ZWIETEN aan met v.A. en v.Z. ter wille van de plaatsruimte.

VON ARDENNE en LIPPMANN (1971) beschrijven pH-metingen in de binnenlagen van het myocard van de linker ventrikel met de door v.A. ontworpen „Mikroglaselektrode”, „am schlagenden Herzen der Ratte” (v.Z.: „niet te concluderen welke diersoort”). Er werd kunstmatig hypoxemie van het myocard bewerkstelligd, waardoor de pH daalde. Na i.v. injectie van ouabaine (strofantine-G) steeg de pH in enkele minuten, door v.A. „Kurzschaltwirkung” genoemd. De pH-stijging hield ca. 6 à 10 uren aan, „Langzeitwirkung” (duur van de ononderbroken werking van ouabaine). De proefopstelling staat gefotografeerd in *Memoiren* (VON ARDENNE 1972).

De QT_c-tijdverkorting werd gemeten op het ECG na buccale en na i.v. toediening van ouabaine. Na 2-15 min. bleek de buccale toediening merkbaar, ongeveer samenvallend met de tijd waarop de „Schaltwirkung” optrad. Dit werd onderzocht „an sechs freiwilligen männlichen Probanden im Alter zwischen 34 und 57 Jahren durch, die sämtlich als herzgesund gelten konnten” (v.Z.: „niet te concluderen of proeven bij mensen, dan wel bij dieren zijn uitgevoerd”). Het ECG werd geregistreerd „in den drei Standard-(Extremitäten-)Ableitungen, mittels . . .” (volgt omschrijving van het ECG-apparaat) (v.Z.: „niet te concluderen welke ECG-afleidingen werden gebruikt”).

VON ARDENNE en LIPPMANN (1972) schrijven: „Sehr hohe totale Resorption bei perlingualer Applikation: 50-100%” (v.Z.: „Ook VON ARDENNE vermeldt slechts 4% resorptie na buccale toediening van ouabaine”). Voorts vermeldt v.A.: „Praktisch keine Nebenwirkungen im Intestinaltrakt” (v.Z.: „Gezien de hoge ouabaine-doses zou onder bepaalde omstandigheden (bv. darmontstekingen etc.) toch zo veel ouabaine geresorbeerd kunnen worden, dat een ernstige intoxicatie optreedt”). De QT_c-tijdverkorting als gevolg van digitoxine 0,50 mg per os treedt op na 85-165 min. (v.Z.: „Ouabaine beïnvloedt het hart op exact dezelfde wijze als digitoxine”).

Er wordt door v.Z. geen literatuur van Dr. B. KERN, internist te Stuttgart, opgegeven, zodat de lezer niet in staat is zich een oordeel te vormen. Terwijl v.Z. schrijft: „De toegediende strofantine-doses zijn soms zeer hoog (tot 80 mg p.d.)”, noemt KERN (1969) als gebruikelijke dosering: 1-3 dd 3-6 mg.

Het ontgaat ons welke essentiële klinische parameters ontbreken als v.Z. schrijft: „Het probleem infarctrisico wordt door KERN niet overtuigend geformuleerd. Verschillende essentiële klinische parameters ontbreken, . . .” De ontwikkeling van het standaardsyndroom als pre-infarctsyndroom is van KERN zelf (KERN 1969).

Het is ons volstrekt onduidelijk waarom de publikaties van v.A. niet serieus opgenomen mogen worden (v.Z.: „Er bestaan geen wetenschappelijke argumenten die de infarctprofylaxe met oraal of perlinguaal toegediende ouabaine ondersteunen. De door VON ARDENNE e.a. gepubliceerde gegevens zeggen niets over een eventuele praktische waarde van de genoemde handelwijze . . .”). Op grond van de door ons geciteerde literatuur zou v.Z. tot dit oordeel niet hebben kunnen komen. Over de pH-metingen schrijft v.Z.: „Niemand heeft dit experiment kunnen bevestigen.” Indien wij deze maatstaf willen hanteren, moeten wij in de wetenschap niets accepteren dat wij niet zelf onderzocht hebben. Wij vragen ons echter af, of er iemand is, die getracht heeft de proeven over te doen en als dit het geval is, waarom gelukten de proeven dan niet! Als het dan zo dringend nodig is, dat de proeven worden bevestigd, waarom wordt dit dan niet gedaan door de wetenschapsmensen?

Vorig jaar stierven alleen in Nederland ca. 26.000 mensen aan een myocardinfarct. Ieder jaar neemt het aantal toe, ondanks alle inspanningen van wetenschapsmensen, specialisten en huisartsen. Het probleem is dus niet opgelost. Wat ligt meer voor de hand dan elkaar in alle geledingen te helpen en ieder onderzoek dat een sprankje hoop geeft op een beter resultaat, samen te stimuleren in plaats van het in de kiem te smoren! Het gaat ons immers om bevoororing van de wetenschap, niet om de beoordeling van personen die dragers van wetenschap zijn, maar om hun denkbeelden en onderzoekingen. Of zij nu toevallig KERN heten of VON ARDENNE doet niet ter zake. De geschiedenis van de wetenschap heeft vele voorbeelden waar de aandacht verlegd werd van het idee naar de drager ervan. In alle gevallen heeft dit de ontwikkeling van de wetenschap vertraagd en de desbetreffende personen geschaad. In ons beroep worden tevens de patiënten getroffen, die aan de op deze wijze ontstane vertraging part noch deel hebben. En dit is het tegengestelde van hetgeen wij in ons beroep beogen!

Literatuur: Zie onder Ingezonden van VON ARDENNE.

Kerkrade, april 1973
Heerlen

F. B. M. HAMERS
L. M. MEIJER