

H. Salz¹ und B. Schneider²¹Lehrbeauftragter für Allgemeinmedizin
der Universität Bonn²Institut für Biometrie der
Medizinischen Hochschule Hannover

Perlinguales g-Strophanthin bei stabiler Angina pectoris

Ergebnis einer placebokontrollierten doppelblinden Praxisstudie

Zusammenfassung: In vier internistischen und drei allgemeinmedizinischen Praxen wurde eine placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Prüfung der Wirksamkeit von g-Strophanthin perlingual bei der Angina pectoris koronarkrankter Patienten durchgeführt. Nach strengen Kriterien wurden in die Studie 30 koronarkranke Patienten mit typischer Angina pectoris-Vorgeschichte (A. p.) und typischem pathologischem EKG-Befund aufgenommen. Sie erhielten 14 Tage lang dreimal 6 mg g-Strophanthin perlingual. Vorher und nachher wurden klinische Untersuchungen mit Belastungs-EKG durchgeführt. Anhand von ärztlichen Protokollkarten und Protokollkarten des Patienten gab der ärztliche Blockleiter eine Therapiebeurteilung ab. Diese doppelblind verschlüsselten Erstbeurteilungen wurden biometrisch ausgewertet. Die Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe waren hochsignifikant ($P < 0,1\%$).

schen errechneter Resorptionsquote und qualitativer pharmakodynamischer Wirkung eines Pharmakons zulässig ist. So wurde beispielsweise auf dem APV-Symposium 1983 in Berlin zum Thema »In vitro-Freisetzung, Bioverfügbarkeit, In vitro-/In vivo-Korrelation« (DAZ 123, 1983, 257) die Bestimmung der Bioverfügbarkeit über *pharmako-dynamische* Daten, ermittelt an gesunden Probanden, als die effizientere Methode diskutiert, insofern nämlich, daß dabei nicht die »systemische Biover-

Vorbemerkung

Seit mehr als zwei Jahrzehnten wird aufgrund einer vieltausendfachen Erfahrung immer wieder berichtet, perlingual appliziertes g-Strophanthin sei imstande, eine auffallende Besserung der Angina pectoris-Symptomatik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu bewirken. Dabei fällt auf, daß bei dieser

Therapie im Bereich der therapeutischen Dosen (18 bis 27 mg/die) keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Zweifel an der Wirksamkeit gründen vornehmlich auf einer angeblich unzureichenden biologischen Verfügbarkeit bei der perlingualen Applikationsart (1). Inzwischen bestehen aber auch bei Pharmakologen Bedenken, ob die Annahme einer linearen quantitativen Beziehung zwi-

Anmerkung der Schriftleitung:

Mit diesem Beitrag wollen wir den alten Streit um die Wirksamkeit des perlingual applizierten Strophanthins nicht neu entfachen. Nach vielen Jahren aber gibt es keinen ernsthaften Grund, den wissenschaftlichen Erforschungen dieser Therapiemethode nicht einen Platz für die Publikation einzuräumen, womit sich die Schriftleitung jedoch nicht unbedingt mit dem Dargelegten identifiziert.

Sch.

füßbarkeit« ermittelt wird, sondern der Anteil an Arzneimitteln, der die Biophase erreicht hat.

1977 untersuchten *Dohrmann* und Mitarbeiter (2) in einer offenen klinisch-poliklinischen Studie die Wirksamkeit von perlingualem g-Strophanthin (*Strodival*[®] spez.) bei Angina pectoris an insgesamt 158 Patienten mit fortgeschrittener koronarsklerotischer Erkrankung. Dabei betrug die echte Versagerquote von g-Strophanthin perlingual bei A.p. 15%. In der Regel konnte innerhalb von 10 Minuten nach der Applikation des Pharmakons eine vollständige Kupierung schwerer Stenokardien erreicht werden.

G. G. Belz und Mitarbeiter (3) wiesen an gesunden Studenten nach,

daß perlinguales g-Strophanthin (12 mg) am Herz-Kreislauf-System deutliche reproduzierbare pharmakodynamische Effekte hat, die sich von den üblichen Glykosideffekten unterscheiden. Eine Ähnlichkeit mit der Wirkung von Nitropräparaten war nach diesen Untersuchungen nicht zu verkennen. Gegenüber anderen oralen Glykosidpräparaten (z. B. Digitoxin) war keine abweichende Streuung feststellbar, und bei Einzeldosen bis 24 mg g-Strophanthin perlingual konnte die belegte gute Verträglichkeit und Risikofreiheit bestätigt werden.

Wie eingangs betont, stammen die Beobachtungen einer positiven Empirie mit g-Strophanthin perlingual bei der Behandlung von A.p. koro-

narkrankter Patienten überwiegend aus den Praxen der niedergelassenen Ärzte.

Es lag deshalb nahe – trotz der bekannten ethischen Bedenken –, die vorliegende Studie streng nach den derzeit gültigen Kriterien als placebokontrollierte Doppelblindstudie in sieben Praxen (vier internistische und drei allgemeinmedizinische) unter praxisnahen Bedingungen durchzuführen.

Die Untersuchung erfolgte in Blöcken zu jeweils vier Patienten, doppelblind und placebokontrolliert (in jedem Block zwei Verum- und zwei Placebo-Patienten), wobei ein Block meist einer Praxis entsprach.

Kriterien für die Aufnahme in die Studie

In die Studie wurden 30 Koronar- kranke mit typischer Angina pectoris-Vorgeschichte und typischem pathologischem EKG-Befund aufgenommen. Die Studie wurde in sieben Praxen durchgeführt, wobei fünf Praxen je vier Patienten (zwei Verum, zwei Placebo), eine Praxis acht Patienten (vier Verum, vier Placebo) und eine zwei Patienten (nur Verum) behandelten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62 Jahre.

Die Beurteilung erfolgte über

1. die Auswertung des Belastungs-EKGs vor Beginn und mit Abschluß der Studie,
2. die Tendenz der Häufigkeit der Anfälle während der Studie und
3. das subjektive Befinden der Patienten und ihre Leistungsfähigkeit bei Abschluß der Studie.

Außerdem wurde in die Studie der Verbrauch zusätzlicher antistenokar-

discher Medikamente (*Isoket*[®] 5, *Nitrolingual*[®]) aufgenommen.

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- a) typische Angina pectoris-Vorgeschichte,
- b) durchschnittlich wenigstens drei A.p.-Attacken/Woche,
- c) Belastungs-EKG mit deszendierenden oder horizontalen ST-Senkungen von mehr als 0,1 mV,
- d) Alter unbegrenzt, Geschlecht beiderlei.

Die Ausschlußkriterien

- a) manifeste Herzmuskelsuffizienz,
- b) diastolischer Blutdruck über 120 mm Hg,
- c) weniger als drei Monate zurückliegender Herzinfarkt,
- d) AV-Block 2. oder 3. Grades,
- e) Schenkelblock, WPW- und LGL-Syndrom, Elektrolytstörungen,

Herzklappenfehler und Asthma bronchiale.

Die Untersucher bevorzugten nicht vorbehandelte Patienten. Vor- ausgegangene Digitalisbehandlungen mußten mehr als 3 Wochen zurückliegen, mit Kalziumantagonisten oder Betablocker behandelte Patienten wurden **nicht** in die Studie aufgenommen. Beim Auftreten starker pektanginöser Anfälle von mehr als 10 Minuten Dauer unter der Basisbehandlung wurde der Patient angewiesen, zusätzlich zur Anfallskupierung *Isoket*[®] 5-Tabletten perlingual oder *Nitrolingual*[®] (0,8 mg Glyceroltrinitrat) in jeweils individuell notwendiger Menge einzunehmen. Die Zahl der Anfälle und die benötigten antistenokardischen Zusatzmedikamente wurden vom Patienten täglich im Patientenprotokoll vermerkt.

Methodik

Medikamente

Die Kapseln *Strodival*[®] spez. oder Placebo wurden in 15 Tagesportionen verpackt. Verum und Placebo unterschieden sich weder im Aussehen noch im Geschmack. Die Zuteilung der Applikation erfolgte nach einem Randomisationsplan rein zu-

fällig und streng doppelblind¹. Die Patienten erfuhren, daß zwei verschiedene Mittel geprüft wurden, nicht aber, welches Medikament sie selbst erhielten. Sie erteilten ihre grundsätzliche Einwilligung zu der Studie. Die Einnahme der Kapseln

erfolgte nach einer ausgehändigten Vorschrift.

¹ Prof. B. Schneider, Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover

Durchführung der Untersuchung und Überwachung

1. Untersuchungstag

Die Patienten kamen nüchtern in die Praxis und hatten am Untersuchungstag noch keine Medikamente eingenommen. Es wurde zunächst ein routinemäßiges Ruhe-EKG und dann nach der unten angegebenen Methode ein Belastungs-EKG angefertigt. Danach wurden den Patienten die Kapseln in durchnummerierten Behältern entsprechend der Reihen-

folge ihrer Studienaufnahme und die Protokollkarte ausgehändigt.

In der Folge nahmen die Patienten 14 Tage lang täglich dreimal 1 Strodival® spez. (bzw. Placebo) 30 Minuten vor den Hauptmahlzeiten. Gleichzeitig füllten sie ihre Protokollkarten aus. Für den 8. Tag wurden die Patienten wiederbestellt, um Gesamtzustand und Protokollführung zu kontrollieren.

15. Studientag

Zur Kontrolle am Abschluß der Studie suchten die Patienten wieder nüchtern die Praxis auf, nahmen 20 Minuten vor dem Abschluß-EKG mit Belastung die letzte Kapsel ein und gaben ihre ausgefüllten Protokollkarten ab.

Protokollkarten

Auf der Protokollkarte wurden von den Patienten Angina pectoris-Häufigkeit, zusätzlicher Nitratver-

brauch und weitere subjektive Beobachtungen festgehalten. Gleichzeitig machten sie Angaben über subjek-

tives Befinden und Leistungsfähigkeit.

EKG-Untersuchungen

Die EKG-Untersuchungen wurden jeweils zur selben Tageszeit (zwischen 8 Uhr und 11 Uhr vormittags) nüchtern durchgeführt. Die abschließende Kontrollbelastung am 15. Tag der Studie erfolgte mit derselben Belastung wie bei der Erstuntersuchung.

An beiden Untersuchungstagen wurde zunächst ein Ruhe-Standard-EKG, Ableitungen 1–3 und obligatorisch Brustwandableitungen nach

Wilson V₂, V₄, V₆ registriert.

Die Belastungen wurden alle am Fahrradergometer durchgeführt. Registriert wurde bei einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec, Eichung 1mV = 10 mm.

Die Belastung wurde mit 50 Watt begonnen und nach jeweils 1 Minute um 25 Watt bis zur ärztlich vertretenen Belastbarkeit gesteigert.

Grundsätzlich wurde bei der Belastungsuntersuchung am 15. Tag der Studie die gleiche Endbelastung wie bei der ersten Untersuchung durchgeführt, auch wenn eine Belastungssteigerung ohne Schwierigkeiten durchführbar gewesen wäre. Jeweils 1, 3 und 5 Minuten nach der Belastung wurde ein Kontroll-EKG angefertigt.

Protokoll der Belastung

Zunächst Registrierung von Ruhe-EKG, Ruhe-Blutdruck und Ruhe-Herzfrequenz im Sitzen. Danach Beginn der Belastung mit 50 Watt 1 Minute lang und sofortige erneute EKG-, Blutdruck- und Herzfrequenzmessung.

Dann wurde die Belastung um 25 Watt gesteigert und jeweils 1 Minute belastet. Unmittelbar danach wieder EKG-, RR- und Frequenzmessung. Dieses Ritual der Belastungssteigerung um 25 Watt mit Belastung für 1 Minute und sofortiger anschließender

Messung wurde bis zur individuell vertretbaren Endbelastung beibehalten. Danach wurden jeweils nach 1 Minute, 3 Minuten und 5 Minuten Ruhe abschließende Kontrollmessungen von EKG, RR und Herzfrequenz erfaßt.

Erstbeurteilung durch die ärztlichen Blockleiter

Nach Vorliegen des Rohmaterials der Studie wurde von jedem beteiligten Arzt ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe eine Erstbewertung vorgenommen nach folgenden drei Fragestellungen:

1. Ist eine Besserung der ST-Senkung nachweisbar? ja/nein
2. Wird eine Besserung des subjektiven Befindens und der Leistungsfähigkeit angegeben? ja/nein

3. Hat die Häufigkeit der stenokardischen Anfälle abgenommen? ja/nein

Für diese Erstbeurteilung – vor der Entschlüsselung durch den Biometriker – standen dem Blockleiter vier Benotungen zur Verfügung:

- I = sehr gut
- II = gut
- III = ausreichend
- IV = unzureichend

Die biometrische Auswertung erfolgte im Institut für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover, dem alle Basisergebnisse, das heißt die Protokollbögen der Ärzte, die Protokollbögen der Patienten und die Erstbewertungen der Patientendaten (ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe) durch die Blockärzte zugeleitet wurden.

Biometrische Ergebnisse

Basisdaten

Die Häufigkeitsverteilung der Basisdaten (Alter, Geschlecht) und anamnestischen Befunde ist für die beiden Behandlungsgruppen getrennt in *Tabelle I* zusammengestellt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem χ^2 -Test (bzw. bei 4-Felder-Tabellen mit dem exakten Test von Fisher) statistisch über-

Tabelle I: Basisdaten und anamnestische Befunde

	Verum	Placebo
Alter		
bis 49 Jahre	2 (12,5%)	2 (14%)
50 bis 59 Jahre	2 (12,5%)	7 (50%)
60 bis 69 Jahre	6 (37,5%)	3 (22%)
70 bis 79 Jahre	6 (37,5%)	2 (14%)
$\chi^2 = 5,7$; FG = 3; P = 13%		
Geschlecht		
männlich	8 (50%)	6 (43%)
weiblich	8 (50%)	8 (57%)
Früherer Herzinfarkt		
ja	1 (6%)	1 (7%)
nein	15 (94%)	13 (93%)
Angina pectoris-Anfälle seit		
3 Monaten	5 (31%)	1 (7%)
6 Monaten	2 (13%)	3 (21%)
12 Monaten	9 (56%)	10 (77%)
$\chi^2 = 2,8$; FG = 2; P = 25%		

prüft. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. In der Verum-Gruppe hatten 12 von 16 (75%) und in der Placebo-Gruppe 11 von 14 (79%) der Patienten Risikofaktoren (Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Übergewicht, Diabetes, Hyperurikämie, Hyperthyreose). Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Patienten der beiden Gruppen können daher bezüglich dieser Befunde als strukturell gleich angesehen werden.

Anfallshäufigkeit und Schweregrad der Angina pectoris

In *Tabelle II* sind für die beiden Behandlungsgruppen die Verteilung der wöchentlichen Zahl der Anfälle sowie des Isoket®-Verbrauchs in der ersten und zweiten Behandlungswoche einander gegenübergestellt. Die Verteilungen wurden aus den Patientenbogen ausgezählt.

Die wöchentliche Zahl der An-

Tabelle II: Patientenangaben über Anfallshäufigkeit und Isoket-Verbrauch

Wöchentliche Zahl der Anfälle	1. Woche		2. Woche	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
0-4 Anfälle	8 (50%)	6 (43%)	11 (69%)	6 (43%)
5-9 Anfälle	5 (31%)	5 (36%)	4 (25%)	5 (36%)
10 und mehr Anfälle	3 (19%)	3 (21%)	1 (6%)	3 (21%)
Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen 1. und 2. Woche:				
	Verum	Placebo		
Abnahme	14 (88%)	8 (57%)		
Zunahme	2 (12%)	6 (43%)	$P_{\text{Fisher}} = 7\%$	
Wöchentlicher Isoket-Verbrauch (Tabletten, Spray)				
	1. Woche		2. Woche	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
kein Isoket	7 (44%)	6 (43%)	11 (69%)	7 (50%)
1-4	5 (31%)	6 (43%)	3 (19%)	3 (21%)
5-9	3 (19%)	2 (14%)	2 (12%)	4 (29%)
10 und mehr	1 (6%)	-	-	-
Änderung des Isoket-Verbrauchs zwischen 1. und 2. Woche:				
	Verum	Placebo		
kein Isoket	7 (44%)	6 (43%)		
Abnahme	7 (78%)	1 (12%)		
gleichbleibend	1 (11%)	3 (38%)		
Zunahme	1 (11%)	4 (50%)	$P_{\text{Fisher}} = 1\%$	

Tabelle III: Beurteilung des Schweregrades der Angina pectoris

	Verum	Placebo
Beginn der Studie:		
A. p. bei starker Belastung	2 (12,5%)	1 (7,1%)
A. p. bei raschem Gehen	8 (50,0%)	6 (42,9%)
A. p. bei langsamem Gehen	4 (25,0%)	3 (21,4%)
Spontanschmerz	2 (12,5%)	4 (28,6%)
$\chi^2 = 1,3$; FG = 3; P = 72,9%		
Ende der Studie:		
beschwerdefrei	5 (31,3%)	-
A. p. bei starker Belastung	6 (37,5%)	3 (21,4%)
A. p. bei raschem Gehen	4 (25,0%)	5 (35,7%)
A. p. bei langsamem Gehen	1 (6,2%)	2 (14,3%)
Spontanschmerz	-	4 (28,6%)
$\chi^2 = 10,4$; FG = 4; P = 3,5% ¹		
Änderung des Schweregrades im Verlauf der Studie:		
gebessert	14 (88,0%)	3 (21,0%)
unverändert	2 (12,0%)	10 (72,0%)
verschlechtert	-	1 (7,0%)
Für Alternativmerkmal (gebessert - nicht gebessert):		
$\chi^2 = 13,3$; FG = 1; $P_{\text{Fisher}} < 0,1\%$ ²		

¹ signifikant bei $< 5\%$ - ² signifikant bei $< 1\%$

fälle war in der Verum-Gruppe bei 14 Patienten (88%) in der zweiten Woche niedriger als in der ersten Woche und nur bei zwei Patienten (12%) höher. In der Placebo-Gruppe war sie bei acht Patienten (57%) niedriger und bei sechs Patienten (43%) höher. Nach dem Fisher-Test ergibt sich eine Signifikanzwahrscheinlichkeit für den Unterschied zwischen den beiden Gruppen von 7%.

Insgesamt 13 Patienten (sieben in der Verum- und sechs in der Placebo-Gruppe) benötigten während der Studie zur Anfallskupierung kein Isoket®. Von den restlichen 17 Patienten war in der Verum-Gruppe bei sieben (78%) der Isoket®-Verbrauch in der zweiten Behandlungswoche niedriger als in der ersten, während in der Placebo-Gruppe nur bei einem Patienten (12%) dies der Fall war (Signifikanzwahrscheinlich-

keit $P = 1\%$ bei Reduktion auf 4-Felder-Tafel). Betrachtet man die Änderung der wöchentlichen Anfallszahlen und des wöchentlichen Isoket®-Verbrauchs zusammen, so ergibt sich – nach Bonferroni-Korrektur – in der Änderung zwischen der ersten und zweiten Woche ein (experimentweise) signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo (bei einer Signifikanzschwelle von 5%). Die Anfallshäufigkeit konnte in der Verum-Gruppe im Verlauf der Behandlung reduziert werden, während sie in der Placebo-Gruppe eher etwas zunahm.

Die Verteilung des Schweregrads der Angina pectoris-Anfälle zu Beginn und am Ende der Studie ist in Tabelle III dargestellt. Während zu Beginn der Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand, sind am Ende in der Verum-Gruppe signifikant mehr Patienten beschwerdefrei bzw. haben nur bei schwerer Belastung A.p.-Anfälle als in der Placebo-Gruppe. Der Schweregrad hat sich in der Verum-Gruppe bei 14 (88%) und in der Placebo-Gruppe nur bei drei (21%) Patienten gebessert. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($P < 0,1\%$, Fisher-Test).

Belastungs-EKG-Befunde

Zu Beginn und am Ende der Studie wurde ein Belastungs-EKG geschrieben. Bei 13 Patienten betrug die maximale Belastung 100 Watt oder weniger. Davon entfielen zehn auf die Verum- und drei auf die Placebo-Gruppe. Die Patienten der Verum-Gruppe haben also etwas häufiger bei einer niedrigen Belastungsstufe abgebrochen als die in der Placebo-Gruppe.

Mittelwerte und Standardabweichungen von Herzfrequenz, Blutdruck und ST-Senkung sind in Tabelle IV dargestellt. Die Unterschiede der gemessenen Werte sowie die Änderung im Verlauf der Studie zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mit dem t-Test statistisch überprüft. Zusätzlich wurde die Änderung im Verlauf der Studie für jede Gruppe getrennt mit dem

Tabelle IV: Befunde bei maximaler Belastung

	Verum			Placebo			Unterschied zwischen Behandlungen P %
	n	\bar{x}	s	n	\bar{x}	s	
HF vor Studie	15	121,5	17,6	14	122,9	17,6	83 %
HF nach Studie	15	114,9	23,5	14	125,7	17,6	11 %
Differenz	15	6,6	13,1	14	-2,7	8,6	3,3%
Signifikanz der Differenz	$P = 7\%$			$P = 27,6\%$			
RR sys vor Studie	16	187,8	30,2	14	181,8	33,8	61 %
RR sys nach Studie	16	178,1	28,2	14	180,7	30,6	81 %
Differenz	16	9,7	15,5	14	1,1	10,6	8,5%
Signifikanz der Differenz	$P = 2,5\%^1$			$P = 71,1\%$			
RR dias vor Studie	16	95,3	9,0	14	96,4	14,6	80 %
RR dias nach Studie	16	90,0	9,5	14	91,8	17,4	74 %
Differenz	16	5,3	10,1	14	4,6	10,6	86,1%
Signifikanz der Differenz	$P = 5,2\%$			$P = 12,7\%$			
ST-Strecke vor Studie	16	-0,203	0,099	14	-0,168	0,064	25 %
ST-Strecke nach Studie	16	-0,089	0,077	14	-0,182	0,075	0,3% ²
Differenz	16	-0,114	0,086	14	+0,014	0,046	<0,1% ²
Signifikanz der Differenz	$P < 0,1\%^1$			$P = 26,3\%$			

¹ signifikant bei $\alpha < 5\%$ – ² hochsignifikant bei $\alpha < 1\%$

Tabelle V: Belastungs-EKG-Befunde nach Belastung

	Verum			Placebo			Unterschied zwischen Behandlungen P %
	n	\bar{x}	s	n	\bar{x}	s	
1 Minute nach Belastung							
ST-Strecke vor Studie	16	-0,150	0,110	14	-0,129	0,070	52 %
ST-Strecke nach Studie	16	-0,086	0,084	14	-0,125	0,078	20 %
Differenz	16	-0,064	0,046	14	-0,004	0,024	<0,1% ¹
Signifikanz der Differenz	$P < 0,1\%^1$			$P = 54\%$			
3 Minuten nach Belastung							
ST-Strecke vor Studie	16	-0,103	0,078	14	-0,082	0,061	43 %
ST-Strecke nach Studie	16	-0,076	0,080	14	-0,107	0,068	26 %
Differenz	16	-0,027	0,051	14	+0,025	0,042	0,6% ¹
Signifikanz der Differenz	$P = 7\%$			$P = 6\%$			
5 Minuten nach Belastung							
ST-Strecke vor Studie	16	-0,084	0,087	14	-0,054	0,050	24 %
ST-Strecke nach Studie	16	-0,050	0,071	14	-0,062	0,061	63 %
Differenz	16	-0,034	0,065	14	+0,008	0,053	6 %
Signifikanz der Differenz	$P = 6\%$			$P = 53\%$			

¹ hochsignifikant bei $\alpha < 1\%$

verbundenen t-Test geprüft. Zu Beginn der Studie ergab sich für keine der Größen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Am Ende der Studie war die mittlere ST-Senkung in der Verum-Gruppe hochsignifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe ($P = 0,3\%$). In der Verum-Gruppe hat sich die mittlere ST-Senkung verringert (von 0,203 auf 0,089), während sie in der Placebo-Gruppe leicht zugenommen hat (von 0,168 auf 0,182). Der Unterschied in diesen Änderungen ist statistisch hochsignifikant ($P < 0,1\%$). Es konnte also in der Verum-Gruppe eine deutliche Reduktion

der ST-Senkung erzielt werden, während in der Placebo-Gruppe die ST-Senkung sich leicht verschlechtert hat. Nach der Belastung blieb dieser Effekt weitgehend erhalten, wobei die Differenz in den ST-Strecken (vor und nach der Studie) 5 Minuten nach der Belastung bei einer Schwelle von 5% zwischen den beiden Behandlungsgruppen sich nicht mehr signifikant unterscheidet (Tab. V).

Gesamtbeurteilung

Die Ergebnisse der Gesamtbeurteilung durch den Blockarzt sind in

Tabelle VI zusammengestellt. Bezüglich aller vier Kriterien war die Beurteilung für die Patienten der Verum-Gruppe hochsignifikant besser als für die der Placebo-Gruppe. Eine subjektive Besserung wurde bei allen Patienten der Verum-Gruppe und nur bei drei Patienten der Placebo-Gruppe konstatiert. Ähnlich sind die Beurteilungsergebnisse der ST-Senkung, der A.p.-Anfälle und über die Therapie.

Nebenwirkungen und Begleittherapie

Nebenwirkungen wurden in der Verum-Gruppe von sechs Patienten (38%) und in der Placebo-Gruppe von drei Patienten (21%) angegeben. Es handelt sich dabei um leichte Nebenwirkungen, wie Schlafstörungen, Unruhe, Brennen des Mundes, Kopfschmerzen. Bei einem Patienten in der Verum-Gruppe ist angegeben, daß die festgestellten Kopfschmerzen wahrscheinlich auf die Einnahme von Isoket® zurückzuführen sind.

Eine Begleittherapie (Antihypertonika – aber keine Calciumantago-

Tabelle VI: Gesamturteil der Therapie

Subjektive Besserung:			
Verschlechterung	(-)	-	10 (71%)
gleichbleibend	(0)	-	1 (7%)
leichte Besserung	((+))	1 (6,0%)	3 (21%)
Besserung	(+)	15 (94,0%)	-
Signifikanzwahrscheinlichkeit $P_{Fisher}^1 < 0,1\% ^2$			
Besserung der ST-Senkung			
Verschlechterung	(-)	-	12 (86%)
gleichbleibend	(0)	-	1 (7%)
leichte Besserung	((+))	5 (31,0%)	1 (7%)
Besserung	(+)	11 (69,0%)	-
Signifikanzwahrscheinlichkeit $P_{Fisher}^1 < 0,1\% ^2$			
Abnahme der A. p. Anfälle:			
Zunahme	(-)	-	10 (72%)
gleichbleibend	(0)	1 (6,0%)	2 (14%)
leichte Abnahme	((+))	2 (13,0%)	1 (7%)
Abnahme	(+)	13 (81,0%)	1 (7%)
Signifikanzwahrscheinlichkeit $P_{Fisher}^1 < 0,1\% ^2$			
Urteil über Therapie:			
sehr gut		4 (25,0%)	-
gut		10 (62,5%)	-
ausreichend		2 (12,5%)	1 (7%)
unzureichend		-	13 (93%)
Signifikanzwahrscheinlichkeit $P_{Fisher}^1 < 0,1\% ^2$			

¹ bei Reduktion auf Alternativmerkmal (Besserung – keine Besserung bzw. sehr gut, gut – ausreichend, unzureichend)

² Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch hochsignifikant (< 1%)

nisten oder Beta-Blocker –, Lipidsenker, Tranquilizer, Antidiabetika, Antirheumatika) hatten in der Verum-Gruppe acht Patienten (50%)

und in der Placebo-Gruppe neun Patienten (63%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Biometrische Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei dieser Doppelblindstudie im primären Zielkriterium (Besserung der Anfallsituation und der ST-Senkung im Belastungs-EKG) ein *statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe* aufgezeigt werden konnte. In den

Ausgangsbefunden waren die Patienten der beiden Gruppen strukturgleich; das heißt es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den relevanten Merkmalen. Da die Studie doppelblind durchgeführt wurde und somit ein subjektiver Einfluß des behandelnden Arztes und des Patienten ausgeschlossen werden

kann, kann die statistisch signifikante Änderung in der Zielgröße als *Therapieeffekt von g-Strophanthin* angesehen werden. Es wurden nur leichte Nebenwirkungen gemeldet. Die Häufigkeitsverteilung ist in beiden Gruppen etwa gleich.

Literatur

1. Greeff, K.: Bestimmungen des Blutspiegels von Digoxin, Digitoxin und g-Strophanthin mit Hilfe radioimmunologischer Methoden. Pharm. Inst. Univ. Düsseldorf, Herz/Kreisl. 6, 4, 145–149 (1974).
2. Klinisch-poliklinische Studie über die Wirksamkeit von g-Strophanthin bei Angina pectoris und Myokardinfarkt. Dohrmann, R. E., Janisch, H. D., und Kessel, M., Evang. Waldkrankenhaus Berlin-Spandau. Card./Bull./Acta Cardiol. 14/15 (1977).

3. Belz, G. G., Matthews, J., Sauer, U., Stern, H., und Schneider, B.: Pharmacodynamic Effects of Ouabain Following Single Sublingual and Intravenous Doses in Normal Subjects. European J. of Clinical Pharmacology 26, 287–292 (1984).

Die angegebenen biometrischen Tabellen können in der Geschäftsstelle der Gesellschaft für Infarktbekämpfung angefordert werden.

Anschrift der Verfasser:
 Dr. med. H. Salz,
 Lehrbeauftragter für Allgemeinmedizin
 der Universität Bonn,
 Martinsallee 6–8,
 5308 Rheinbach;
 Prof. Dr. B. Schneider,
 Institut für Biometrie
 der Medizinischen Hochschule,
 Konstanty-Gutschow-Straße 8,
 3000 Hannover