Klinische Erfahrungen mit Neosilbersalvarsannatrium.

Von San.-Rat Dr. Alfred Sternthal,
Oberarzt der Hautabteilung am Krankenhaus vom Roten Kreuz
in Braunschweig.

Ueber Erfahrungen mit Silbersalvarsan hatte ich im Januar 1921 im Aerztlichen Kreisverein in Braunschweig ausführlich berichtet¹⁾. Das außerordentlich wirksame Präparat litt an zwei Mängeln, der schwereren Löslichkeit und dem häufigeren Auftreten des sogenannten „angioneurotischen Symptomenkomplexes“. Diese sollten dem neuen Präparat, Neosilbersalvarsannatrium, fehlen, das mir im Mai von Geh.-Rat Kollé in lebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde, zudem sollte es wesentlich ungiftiger als das Silbersalvarsan sein und sich leichter mit Hg kombinieren lassen. Da das Neosilbersalvarsannatrium (NSS.) jetzt freigegeben wird, halte ich es für wünschenswert, daß jeder, der bisher mit dem Mittel gearbeitet hat, seine Erfahrungen mitteilt.

Ich beschäftige mich zunächst mit der Anwendung des Mittels allein, ohne Beimischung von Hg. Das schokoladenfarbene Pulver löst sich ebenso leicht wie Neosalvarsan durch Aufpudern auf Wasser und ist von mir anfangs in 20 ccm, später in 10 ccm Flüssigkeit gelöst worden. Doch ist es zweifellos, daß bei Kranken, deren Herz nicht völlig regelrecht ist, ebenso bei älteren Menschen und bei Tabikern die stärker konzentrierte Lösung ab und an doch einen angioneurotischen Symptomenkomplex auslöst. Deshalb empfiehlt es sich, bei solchen Kranken, wie auch bei empfindlichen Menschen überhaupt, lieber die stärker verdünnte Lösung zu benutzen. Die Zwischen-

¹⁾ Siehe Referat M. Kl. 1921 Nr. 16 S. 488.

räume zwischen den einzelnen Einspritzungen betrugen in der Regel 4–5 Tage. Frauen erhielten bei der ersten Einspritzung meist 0,2 g, bei der zweiten 0,3, bei der dritten und allen folgenden 0,4; Männer entsprechend 0,3–0,4–0,5. Selbstverständlich ist dies aber kein Schema „F“! Bei Herzfehlern beginnt man lieber mit 0,2 g, ebenso bei Tabes, und man läßt sich für den weiteren Verlauf der Kur von der Bekömmlichkeit der vorangegangenen Dosis, von dem Allgemeinzustand, von der Beteiligung der großen parenchymatösen Organe am syphilitischen Krankheitsprozeß oder sonstigen Störungen und auch vom Körpergewicht leiten. An Gesamtmenge des Mittels erhalten die Frauen 3,8–4,5 g, Männer 4,5–6 g.

Störungen während der Injektion wurden nur dann beobachtet, wenn die Lösung, wie erwähnt, für den vorliegenden Fall zu konzentriert war. Und zwar trat dann die bekannte Erscheinung des angioneurotischen Symptomenkomplexes in leichtestem Grade auf. Nach wenigen Minuten waren die Kranken wieder wohlauf. Störungen nach der Injektion bestanden darin, daß am Abend der ersten Einspritzung bei Kranken mit weit ausgebreiteten Exanthemen leichte Temperatursteigerungen, etwas Unbehagen, bisweilen leichte Kopfschmerzen auftraten, wie dies auch sonst — auch nach der ersten Hg-Injektion — bekannt ist und — ob mit Recht oder Unrecht, sei dahingestellt — als „Spirochätenfieber“ bezeichnet wird.

Exantheme wurden nur in einem sicheren und einem zweifelhaften Falle gesehen. In dem ersten handelte es sich um einen Herrn von 50 Jahren, einen sehr nervösen und um sein Leben besorgten Akademiker. Primäraffekt der Oberlippe, rechtseitiger submaxillärer Bubo. Spir. pallida ++. Wa.R. ++++. S.G.-R. ++. Infektionstermin unbekannt. „Wunde“ seit 3–4 Wochen bemerkt. Am 16. VII. 1921 0,2 g NSS.; am 21. VI. 0,3 g. Primäraffekt am 25. VI. abgeheilt, doch leichtes masernähnliches Exanthem mit Konjunktivitis und starkem Juckreiz. Aussetzen der Behandlung; laue Bäder, kühle Uebergießungen. Nach 8 Tagen Exanthem ohne weitere Störung des Allgemeinbefindens verschwunden. Derselbe Patient bekam am 23. VIII. und 27. VIII. je 0,3 g Neosalvarsan („914“), worauf auch wieder leichtes Exanthem ähnlicher Art wie vorher auftrat. Dagegen verträgt er Salvarsannatrium und hat damit seine Kur vollendet, die mit negativer Wa.R. und negativer S.G.-R. abschloß. — In dem zweiten Falle erhielt ein 35jähriger, kräftiger früherer Offizier mit sekundärem Spätsyphilid, Wa.R. ++++, S.G.-R. ++, am 7. V. 1921 0,2; 12. V. 0,3; 17. V. 0,4 NSS. Zwei Tage nach der letzten Behandlung Urtikaria, die nach 3 Tagen wieder verschwand. Behandlung bis 7. VI. ausgesetzt, dann weitere Einspritzungen ohne jede Störung. Ob die Urtikaria überhaupt mit der Injektion zusammenhing und nicht ex ingestis auftrat, bleibt zweifelhaft.

Ein Neurorezidiv ist bisher nicht beobachtet worden, dagegen ist ein Rezidiv am Akustikus, das mir vom Ohrenarzt, Prof. Dr. Schlegel, hier, zugewiesen wurde (Wa.R. ++++), nach wenigen Injektionen mit dem neuen Mittel völlig geheilt und am Schlusse der Behandlung auch serologisch negativ geworden. Dieses mir vom Ohrenarzt überwiesene „Neurorezidiv“ hatte vorher Salvarsan überhaupt nicht erhalten.

Mit NSS. sind bis 20. XI. 1921 76 Kranke in angegebener Weise behandelt, und zwar erhielten sie 600 intravenöse und 9 intramuskuläre Injektionen. Bei 23 sind die Kuren noch nicht vollendet, und 7 scheiden aus, weil sie die Kur vorzeitig abbrachen. Von 5 fehlt noch das Ergebnis der Blutuntersuchung, sie sind aber klinisch geheilt. Unter Beiseitelassung dieser 35 Fälle kann ich also über 41 berichten. Die klinischen Anzeichen verschwanden unter dem Einflusse des Mittels außerordentlich rasch. Es ist schon oben bemerkt, daß ein Lippenprimäraffekt nach 0,5 g binnen 9 Tagen abgeheilt war. Sehr rasch vollzog sich auch die Heilung der übrigen Primäraffekte. Ebenso verschwanden Roseola und Plaques nach einer Gesamtdosis von 0,5 bis 0,7 des Mittels, bisweilen schon nach einer einzigen Injektion von 0,3 bis 0,4. Auch der den Schanker begleitende Bubo bildete sich schnell und völlig zurück, was besonders für die günstige Wirkung des NSS. spricht. Bei den sonst sehr schwer zu beeinflussenden miliaren Exanthemen, die gerade bei den weiblichen Kranken meiner Abteilung im Krankenhaus vom Roten Kreuz hier des öfteren beobachtet wurden, haben wir nicht einen Fall gesehen, bei dem das Exanthem die 5. oder 6. Injektion überdauert hätte. Auch die Wirkung auf die Seroreaktion ist durchaus befriedigend, soweit man hier aus dem kleinen Material und der kurzen Beobachtungszeit überhaupt Schlüsse ziehen darf. Von den 41 Kranken sind 7, davon 2 kongenital syphilitische Kinder, bei denen die Blutreaktion stets schwer negativ zu machen ist, positiv geblieben, 34 aber wurden zunächst negativ, das sind rund 97%. Sehen wir uns diese 34 an, wie sie sich auf die verschiedenen Krankheitsstadien verteilen, so blieben 3 Primäraffekte, die die Kur seronegativ begannen, negativ. Zwei seropositive Primäraffekte wurden gleichfalls negativ, sodaß sämtliche 5 Primäraffekte, nach Wassermann und gleichzeitig Sachs-Georgi untersucht, negativ blieben oder es wurden. Von diesen Fällen konnten gerade die beiden vor der Kur seropositiv reagierenden Primäraffekte, der eine nach 6 Wochen, der andere nach 3 Monaten nachuntersucht und noch klinisch und serologisch negativ festgestellt werden. — Von 28 negativ gewordenen Sekundärsyphilitischen wurden 4 nach einem Monat wieder klinisch krank und seropositiv gefunden. Auch von 7 positiv gebliebenen waren 6 wieder mit Exanthem befallen. Wenn von 28 negativ gewordenen Sekundärsyphilitischen nach einem Monat 4 wieder Rezidive aufwiesen, so sind hier rund 86% zunächst negativ geblieben, gewiß ein gutes Ergebnis. Der letzte, 34., der negativ gewordenen Fälle betrifft

eine Lues congenita tarda, bei der dieses günstige Ergebnis ganz besonders hoch gewertet werden muß. Diese Zusammenstellung erweist, wenn auch die Zahlen vorläufig klein sind, daß die mit negativer oder frühpositiver Reaktion in Behandlung kommenden Primäraffekte ausnahmslos günstig beeinflusst werden, während bei schon ausgebreiteten Erscheinungen immerhin 1/2 der Fälle rasch wieder positiv wird und jedenfalls erst nach wiederholten Kuren heilt. Doch müssen die mit dem neuen Mittel erzielten Ergebnisse sehr günstige genannt werden, wenn man sich auch bewußt bleiben muß, daß bei der Kürze der vergangenen Zeit etwas Endgültiges sich noch nicht sagen läßt. Jedenfalls erscheint NSS. aber den andern Salvarsanpräparaten mindestens ebenbürtig.

Unter den 34 negativ gewordenen befinden sich 10, die bisher eine zweite Kur mit NSS. völlig durchmachten. Diese 10 befanden sich 4 Wochen bis 3 Monate nach der ersten NSS.-Kur; 6 davon waren bei Beginn der zweiten Kur noch negativ, während die 4 anderen die genannten klinischen und serologischen Rezidive darstellten.

Schwangere vertrugen das Mittel ebenso gut, wie ich das früher schon (l. c.) vom Silbersalvarsan angegeben habe. Man kann sie ruhig eine volle Kur durchmachen lassen. — Drei Fälle von Iritis wurden ganz außerordentlich rasch geheilt (zwei mit gleichzeitiger Schmierkur). Es hinterließ keine Spur von Synechie, obwohl 2 Fälle ganz besonders schwerer Art gewesen waren; das erkrankte Auge wurde in jeder Hinsicht völlig normal.

Ueber tertiäre Fälle — einen von Aneurysma aortae, 2 Fälle von Tabes — kann ich noch nichts Sicheres berichten, da sie noch in Behandlung stehen, nur das sei bemerkt, daß sie das Mittel ausgezeichnet vertrugen.

Schließlich will ich hervorheben, daß NSS. bei kongenitaler Syphilis der Säuglinge sich ungemischt ausgezeichnet zur intramuskulären Injektion eignet. Bei 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht — die Lösung auf 0,5 ccm Wasser — wird es örtlich ohne Reaktion und allgemein gut vertragen. Wie schon früher für das Silbersalvarsan konnte auch hier namentlich die Hebung des Allgemeinbefindens festgestellt werden. Der eine Fall war so, daß das Kind den Eindruck eines sterbenden Säuglings machte. Es war zum Skelett abgemagert, wimmerte nur mit leiser Stimme, erbrach alles Genossene und hatte livide, kühle Extremitäten. Dieses Kind ist nach 3, in je 14tägigen Pausen gegebenen Injektionen blühend; frisch, rosig und vergnügt wie andere Kinder seines Alters, ist klinisch geheilt; die Seroreaktion steht noch aus. Bei dem anderen Kinde hat sich der Allgemeinzustand ebenfalls gehoben, doch ist es klinisch noch nicht geheilt.

Ich wende mich nun zu den mit sogenannten „Mischspritzen“ behandelten Fällen. Hier wurden 24 Kranke behandelt, davon sind 2 nicht zu Ende behandelt, bei 8 ist die Kur auch im Gange, sodaß über 14 berichtet werden kann. Auf dem XII. Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Hamburg hat Kollé¹⁾ darauf aufmerksam gemacht, daß das Sublimat, das Linser zum Mischen mit Salvarsan benutzte, nicht zweckmäßig sei, weil es ein sehr starkes Oxydationsmittel ist, das die Arsenverbindungen angreift. Er empfiehlt vielmehr das Novasurol. Ich möchte hinzufügen, daß das von Oelze²⁾ eingeführte Cyarsal noch weniger toxische Mischungen bei gleich guter Wirkung ergibt. Von den bisher vollendeten 14 Kuren mit insgesamt 180 Injektionen sind 11 mit NSS. und Novasurol, 3 mit NSS. und Cyarsal gemacht, während alle jetzt begonnenen mit Cyarsal durchgeführt werden.

Die Technik der Injektion war folgende: Die glatt gelöste und sorgfältig filtrierte NSS.-Lösung wird in die Spritze aufgezogen und dann das Cyarsal oder Novasurol dazu. Eine irgendwie durch Farbveränderung der schokoladenbraunen Flüssigkeit sichtbare Reaktion ist dabei nicht wahrnehmbar. Die Mischung wird unmittelbar vor der Injektion hergestellt und sofort eingespritzt, um Zersetzungen des NSS. zu vermeiden. Die Injektion wurde alle 4–5 Tage gemacht unter Prüfung des Urins sowie der Mundschleimhaut und Beachtung des Darmes. Vor der Kur werden selbstverständlich — wie stets vor Hg- oder Salvarsankuren — Herz, Leber, Milz, Urin sorgfältig untersucht. Pflege des Zahnfleisches mit Zahnpasta (Pebeco) und fleißiges Spülen der Mundhöhle werden vorgeschrieben; Rauchen während der Kur ist verboten. Begonnen wurde mit 0,2 g NSS. + 0,5 ccm Cyarsal oder Novasurol, dann gab ich 0,3 + 1 ccm; 0,4 + 2 ccm; bei Männern bis 0,5 + 2 ccm. Im ganzen erhalten die Kranken 5,0–5,2 g NSS. + 14,5–16,5 ccm Cyarsal oder Novasurol. Albuminurie oder Darmreizungen oder Stomatitis wurden in den bisher zu Ende beobachteten Fällen nicht gesehen, ebensowenig Exantheme oder ein Neurorezidiv; dagegen muß doch gesagt werden, daß im allgemeinen die Mischung NSS. + Novasurol stärker giftig wirkt als die mit Cyarsal, daß aber auch diese Mischung nicht ganz frei von giftiger Wirkung ist. Bei der Mischung mit Novasurol hatte ich häufig Klagen über hohe Temperaturen, anhaltende Kopfschmerzen, tagelanges Uebelbefinden. In zwei Fällen mußte diese Kur abgebrochen werden, weil es nicht möglich war, sie ohne Gefahr für die Kranken fortzusetzen. In dem einen Falle, bei einem schweren Potator allerdings, kam es zu schwerster Angioneurose und großer Herzschwäche am Ende der Kur, weshalb sie mit ungemischtem NSS. fortgesetzt und nun gut vertragen wurde. In dem anderen Falle trat auf 0,3 NSS. + 1 ccm Novasurol Temperatur von 40°C und mehrtägiges Uebelbefinden auf. Als dann nach 8 Tagen 0,2 NSS. + 0,5 ccm Novasurol gegeben wurde und die gleiche Reaktion auftrat, wurde auf Novasurol

¹⁾ Vgl. Kollé, Autorreferat in Derm. Zschr. 34, H. 3 u. 4 S. 178–180.

²⁾ M. m. W. 1921, Jg. 68 Nr. 9 S. 271–272.

verzichtet und Cyarsal weiter gegeben, was keinerlei Beschwerden machte. Von einer Frau wurde die Mischspritze NSS. + Cyarsal sehr schlecht vertragen, während NSS. allein keinerlei Störung bei ihr hervorruft.

Daß Exantheme der Lues rascher verschwinden als bei Injektion ungemischter NSS-Lösungen, kann ich bisher nicht behaupten. Was die Seroreaktion anbetrifft, so sind von den 14 Fällen bei 2 seronegativen Primäraffekten die Wa.R. und S.G.-R. negativ geblieben. Von 5 Erstexanthenen sind 2 positiv geblieben, 2 negativ geworden, während 1 Blutuntersuchung noch aussteht. Von 7 seropositiven, latenten Fällen ist einer positiv geblieben, 6 sind negativ geworden. Irgendwelche Schlüsse lassen sich aus diesen wenigen Zahlen noch nicht ziehen. Wenn man sieht, wie ausgezeichnet das ungemischte NSS. vertragen wird und wie man auf der anderen Seite durch die Mischspritzen, auch wenn man das Cyarsal statt Novasurol benutzt, eine Gefahrenkomponente mehr bekommt, wenn man dann weiter weiß, daß es Kollé „trotz Hebung der chemotherapeutischen Wirkung der Gemische und chemotherapeutischer Aktivierung“ (l. c.) nicht gelang, im Tierexperiment eine Dauerwirkung der Hg-Salvarsanmischungen nachzuweisen, so wird man ihm sicher beipflichten, wenn er (l. c.) unter 7. verlangt: „Es ist experimentell und klinisch zu prüfen, ob diese Methode der Injektion von Salvarsan-Hg-Gemischen der gewöhnlich als Kombinationskur bezeichneten Anwendung von Salvarsan und Hg — wobei große Quecksilbermengen intramuskulär angewendet werden — überlegen ist. Klinisch dürfte auf Grund der Tierversuche die Frage der Leberschädigung und des Ikterus wegen der Mischung von kolloidalem Quecksilber mit dem gleichfalls kolloidalen Salvarsangemisch im Auge zu behalten sein. Vor der Verwendung der Salvarsan-Quecksilbergemische in der Therapie des Praktikers dürfte eine eingehende Erprobung des Verfahrens in Kliniken notwendig sein.“

Schlüsse. 1. Das Neosilbersalvarsannatrium ist ein ausgezeichnetes Mittel zur Behandlung der Syphilis. Es ist leicht löslich, wird gut vertragen, hat keine üblen Nebenwirkungen und entfaltet auf Schanker, Bubo, Exantheme und andere Erscheinungen der Krankheit wie auf die Seroreaktion eine starke Wirkung. Die weitere Erfahrung muß entscheiden, ob seine wiederholte Anwendung eine Dauerheilung der Krankheit erzielt. Jedenfalls kann man schon heute dem praktischen Arzt das Mittel in die Hand geben. Es eignet sich ebenso zur Behandlung jugendlicher wie alter Menschen, zur Behandlung der Herzkranken wie Tabiker, Schwangerer und Säuglinge. Es ist als gefahrlos zu bezeichnen.

2. Es bleibt weiter zu erforschen, ob die „Mischspritzen“ überhaupt der bisher angewandten „kombinierten“ Behandlung überlegen sind. Vorläufig ist dem Praktiker zu raten, diese Methode nicht eher anzuwenden, als bis ihre Gefahrenzone hinreichend bekannt und begrenzt ist. Jedenfalls ist aber, wenn Mischspritzen klinisch erprobt werden sollen, NSS. + Cyarsal dringend zu empfehlen.