

Theophyllin in der Langzeittherapie der COPD – immer noch aktuell?

R. Wettengel

Longterm Treatment of COPD with Theophylline – Still a Valuable Option?

Zusammenfassung

Die COPD ist im letzten Jahrzehnt in den Mittelpunkt des Interesses der Pneumologen und der klinisch-therapeutischen Forschung gerückt. Erkenntnisse über die weltweit ansteigende Morbidität und Letalität und deren sozio-ökonomische Folgen haben die Aufgabe, sich mit dieser Erkrankung zu beschäftigen, dringlicher gemacht. Neue Therapieoptionen berechtigen zu einem vorsichtigen Optimismus. Das Repertoire der Pharmakotherapie wurde um die Indikation für lang wirksame Betaadrenergika und das lang wirksame Anicholinergikum Tiotropium bereichert, inhalative Glukokortikoide gewinnen nun auch bei der COPD an Reputation. Über diesem neuen Trend scheint eine altbewährte und kostengünstige Substanz, das Theophyllin, in den Hintergrund zu geraten. Diese Übersichtsarbeit verweist auf seine gut dokumentierte Wirkung als Bronchodilatator und auf additive Effekte in Kombination mit Betaadrenergika und Anticholinergika. Weitere positive Wirkungen des Theophyllins auf Dyspnoe und Belastbarkeit, auf die Atemmuskulatur und auf Herz-Kreislauf-Funktionen werden diskutiert, jedoch besteht zur Klärung der klinischen Relevanz noch Forschungsbedarf. Bei kritischer Verordnung und Überprüfung der individuellen Reaktion bleibt Theophyllin für einen Teil der Patienten mit COPD eine wertvolle therapeutische Option.

Abstract

In the last decade the interest of pneumologists and therapeutic research has been focused on COPD. The increasing morbidity and mortality world wide and the important socio-economic impact challenged to improve the therapeutic options. New indications like LABA and newly introduced drugs like tiotropium may help to ameliorate symptoms, ICS potentially help to protect against exacerbations and to suppress components of the inflammatory process even in COPD. A reappraisal of the place of theophylline in the stepwise approach to treat these patients seems to be useful. This report reviews its effects as bronchodilator and the well documented additive effects in combination with betaadrenergics and anticholinergics. Further desirable actions of theophylline on the sensation of dyspnoea and on exercise capacity, on respiratory muscle function and on the cardiovascular performance are discussed but no definite conclusions can be made about the clinical utility of these effects. Given that patients are carefully selected in terms of benefit and side effects theophylline may remain a valuable therapeutic option.

Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) ist durch eine langsam progrediente, nur teilweise reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet. Der klinischen Symptomatik – Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe – und den pulmonalen Funk-

tionsstörungen liegen eine neutrophile Bronchitis mit Einengung vorwiegend der peripheren Atemwege, eine Hyperplasie der Schleimdrüsen und ein mehr oder weniger ausgeprägtes Lungemphysem zugrunde. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD und für 80–90% der Fälle verantwortlich ist langjähriges Zigarettenrauchen [1]. In der Altersgruppe der

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ralf Wettengel · Schillbachstraße 13 · 07743 Jena

Eingang: 30. Mai 2003 · **Nach Revision angenommen:** 9. August 2003

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 598–605 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

über 50-Jährigen wird die Prävalenz auf 4–6% der Weltbevölkerung geschätzt [2]. Trotz internationaler Bemühungen zur Bekämpfung des Zigarettenrauchens ist bei Frauen und generell in den Entwicklungsländern ein ansteigender Zigarettenkonsum zu beobachten [3]. Hochrechnungen auf das Jahr 2020 sagen voraus, dass die COPD weltweit zur dritthäufigsten Todesursache wird [4]. Die Belastung der Volkswirtschaften durch Morbidität und Mortalität infolge der COPD ist bereits jetzt erheblich. Die Gesamtkosten werden in Deutschland auf rund 6 Mrd. €/Jahr geschätzt [5]. In den USA sind die Ausgaben des Gesundheitswesens für COPD doppelt so hoch wie für Asthma [6].

Die eminente sozio-ökonomische Bedeutung hat in der Fachwelt zu einer verstärkten Wahrnehmung der COPD und zu einem neuen Verständnis als einer nicht schicksalhaft fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion, sondern als einer behandelbaren Systemerkrankung beigetragen. Verschiedene Aspekte der Intervention wie Pharmakotherapie, apparative und operative Behandlungsformen, Patientenschulung und Verhaltenstherapie wurden in den letzten Jahren weiterentwickelt. Die inhalative Therapie der COPD wurde um die Indikation für lang wirksame Betaadrenergika („LABA“) und um das lang wirksame Anticholinergikum Tiotropium bereichert. Neueste Studienergebnisse sprechen dafür, dass auch inhalative Glukokortikoide (ICS) in Kombination mit lang wirksamen Betaadrenergika („LABACS“) einen Platz in der Langzeitbehandlung der COPD haben [7–9]. Damit stellt sich die Frage nach dem Stellenwert altbewährter Substanzen wie Theophyllin. Wird ein Wirkstoff, der nicht inhalativ verabreicht werden kann, als vergleichsweise schwacher Bronchodilatator gilt, jedoch einige weitere positive Effekte aufweist, heute und in nächster Zukunft noch gebraucht? Kann man Theophyllin – allein oder in Kombination mit anderen Bronchodilatoren – guten Gewissens weiter verordnen? Es ist das Ziel der vorliegenden Übersicht, anhand einer Auswertung der relevanten Publikationen zur klinischen Wirksamkeit des Theophyllins eine Antwort auf diese Fragen zu geben.

Nachweis von Wirkungen des Theophyllins

Die Wirkung einer oralen Behandlung mit Theophyllin bei stabiler COPD im Vergleich mit Placebo ist in einem aktuellen Cochrane-Review analysiert worden [10]. Aus 86 Publikationen wurden 20 randomisierte kontrollierte Studien (Randomised Controlled Trials, RCTs) ausgewählt. Die Teilnehmer waren Erwachsene mit schwerer, weitgehend fixierter Atemwegsobstruktion (FEV_1 0,96–1,15 l, FEV_1 -Anstieg nach Inhalation eines betaadrenergen Dosieraerosols $\leq 15\%$). Allen Studien lag ein Cross-over-Design zugrunde. Die Auswertung der gepoolten Daten ergab im Mittel folgende signifikante Verbesserungen:

- FEV_1 13 Studien, 244 Patienten: + 100 ml
- FVC 11 Studien, 196 Patienten: + 210 ml
- $V_{O_{2max}}$ 2 Studien, 32 Patienten + 195 ml/min
- Pa_{O_2} 6 Studien, 156 Patienten + 3,18 mm Hg
- Pa_{CO_2} 6 Studien, 156 Patienten – 2,36 mm Hg.
- Patientenpräferenz: Faktor 2,27 zugunsten von Theophyllin im Vergleich mit Placebo (2 Studien, 50 Patienten).
- Nebenwirkungen: Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übelkeit unter Theophyllintherapie gegenüber Placebo um mehr als das Siebenfache erhöht.

Für folgende Parameter wurden in dieser Metaanalyse keine signifikanten Veränderungen ermittelt:

- 6- bzw. 12-min-Gehstrecke (4 Studien, 80 Patienten, mittlere Differenz + 32 m)
- Dyspnoe (2 Studien, 32 Patienten)
- Giemen (2 Studien, 21 Patienten)
- Anzahl der Exazerbationen (2 Studien, 45 Patienten)
- Studienabbrüche: ein Vergleich zwischen Theophyllin- und Placeboarm ergab keinen Unterschied.

Das Fazit der Autoren lautet: Theophyllin bewirkt eine geringe, dem Effekt der LABA vergleichbare Bronchodilatation und eine leichte Besserung der arteriellen Blutgase. Die Daten über eine Besserung der Symptome und der Belastbarkeit sind weniger konsistent. Obgleich Übelkeit im Vergleich mit Placebo häufiger auftritt, bevorzugen die Patienten Theophyllin. Ein günstiger Effekt ist bei solchen Kranken zu erwarten, bei denen das Behandlungsergebnis mit inhalativen Bronchodilatoren unbefriedigend bleibt.

Den „Implikationen für die Forschung“ ist zu entnehmen, dass mit dieser Bewertung nicht das letzte Wort über eine Substanz gesprochen sein soll, die über ein Jahrhundert immer wieder neue Facetten eines interessanten Wirkprofils hat erkennen lassen. Die Autoren räumen vielmehr ein, dass die bisher überwiegend verwendeten Parameter wenig sensitiv sind und dass es an der Zeit wäre, die Wirkungen von Theophyllin mit anderen Kriterien wie Gesundheitsstatus, Häufigkeit von Exazerbationen, Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten und Kosteneffizienz zu evaluieren. Die Datenlage erlaube keine Aussage über einen Einfluss des Theophyllins auf die Mortalität.

Untersuchungen zu einem direkten Vergleich zwischen Theophyllin und ICS liegen nicht vor. Die Meta-Analyse von Theophyllinstudien [10] und eine Langzeitstudie mit ICS [7] ergeben für beide Stoffklassen eine Verbesserung der FEV_1 um ca. 100 ml.

Theophyllin versus langwirksame β_2 -Sympathomimetika

In einer Studie mit 943 Patienten wurde die Hypothese geprüft, dass die Kombination von Salmeterol mit Theophyllin die Symptome der COPD und die Lungenfunktion besser beeinflusst als eine Monotherapie [11].

Design: randomisiert, doppel-blind, doppel-dummy, drei parallele Gruppen, Studiendauer 12 Wochen. Medikation: Theophyllin 2-mal täglich plus Salmeterol 2-mal 50 mcg via Dosieraerosol; Theophyllin bzw. Salmeterol. Haupt-Zielparameter: Fläche unter der FEV_1 -Kurve über 12 Stunden nach Applikation der Prüfmedikation. Weitere Parameter: Dyspnoe-Score, Angaben zu Gesundheitsstatus und Zufriedenheit mit der Behandlung nach einer 7-Punkte-Skala. Der Randomisierung war eine Titrationphase vorgeschaltet, Theophyllin-Zielkonzentration 10–20 mg/l. Verlaufskontrollen erfolgten nach 4, 8 und 12 Wochen.

Es zeigten sich deutliche Vorteile der Kombination: Signifikant günstigere FEV_1 -Verläufe (Abb. 1); weiterhin signifikante Abnahme der Dyspnoe, der zusätzlichen Salbutamol-Inhalationen und der Exazerbationsrate; Zunahme der Tage ohne Symptome und

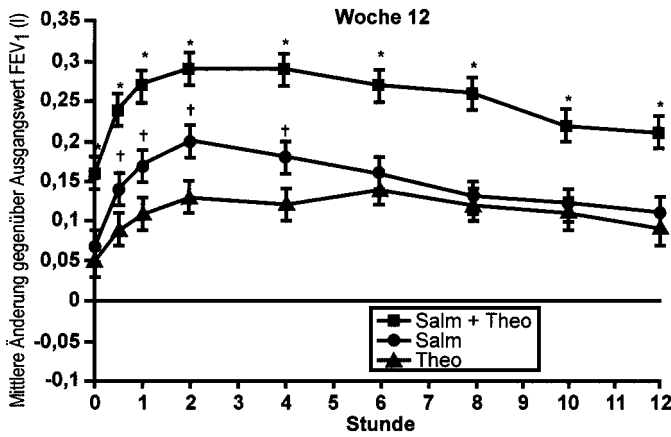


Abb. 1 Mittlere Änderung von FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert nach 12-wöchiger Behandlung. Die morgendliche Dosis der Prüfmedikation wurde unmittelbar nach der ersten Messung (Null) appliziert (Ref. 11).

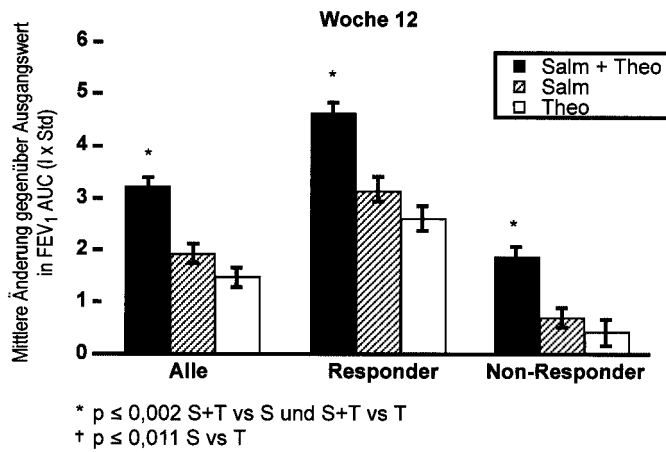


Abb. 2 Mittlere Änderung der AUC-Werte für FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert nach 12-wöchiger Behandlung für alle Patienten (linke Säulen) sowie für die Patienten mit reversibler bzw. nicht-reversibler Obstruktion. Ordinate: Mittlere Änderung der AUC FEV₁ gegenüber Ausgangswert (Ref. 11).

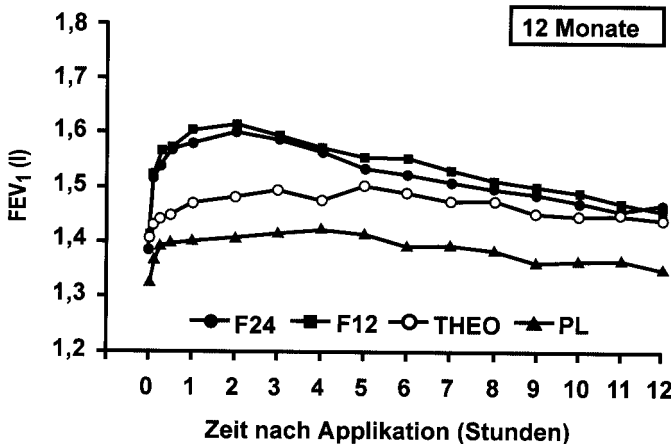


Abb. 3 Mittlere FEV₁-Werte vor Medikation (Zeitpunkt Null) und über 12 Stunden nach der Morgendosis der Studienmedikation nach 12-monatiger Behandlung (Ref. 12).

ohne Bedarfsmedikation; klinisch relevante Besserung des Gesundheitsstatus.

Interessant ist die Beobachtung, dass auch solche Patienten, die beim Reversibilitätstest kaum reagiert hatten („Non-Responder“), ebenfalls von der Kombination profitierten (Abb. 2). Die Frequenz unerwünschter Wirkungen, insbesondere im Bereich des Gastrointestinaltraktes, war unter Behandlung mit Theophyllin größer als mit Salmeterol. Dies führte jedoch nicht zu häufigeren Studienabbrüchen (in allen Gruppen 6–8%).

Eine weitere große Parallelgruppenstudie an 854 Patienten mit mittelgradiger COPD vergleicht Formoterol und Theophyllin [12]. Leider wurde die Kombination von Formoterol mit Theophyllin nicht untersucht.

Design: randomisiert, doppel-blind für Formoterol und Plazebo, offen für Theophyllin; Dauer 12 Monate. 4 parallele Gruppen: Formoterol 2-mal 6 mcg/d; Formoterol 2-mal 12 mcg/d; Theophyllin (individuelle Dosistitration) und Plazebo. Primärer Zielparameter: Fläche unter der FEV₁-Kurve bei seriellen Messungen über 12 Stunden nach Gabe der Prüfmedikation.

Formoterol zeigt keine Dosis-Wirkungs-Beziehung (Abb. 3). Im Vergleich mit Plazebo ist Formoterol bereits 5 Minuten nach der Applikation über 12 Stunden signifikant wirksamer (Differenz > 120 ml). Gegenüber Theophyllin ergibt sich nach 12-monatiger Studiendauer eine signifikante Differenz nur in den ersten vier Stunden nach der Applikation, entsprechend der langsamen Resorption des Wirkstoffs aus einer Retardformulierung. Sekundäre Parameter – Symptome, Exazerbationsrate, Lebensqualität – zeigen für beide Prüfpräparate signifikante Unterschiede gegenüber Plazebo, nicht jedoch im direkten Vergleich. Formoterol verursacht weniger Nebenwirkungen und weniger Studienabbrüche als Theophyllin.

Beide Studien ergeben somit für LABA und Theophyllin vergleichbare Effekte, die bei Kombination – nachgewiesen für Salmeterol – verbesserungsfähig sind. Offenbar kann die Kombination differenter Wirkprinzipien zu additiven Effekten führen.

Das Hauptproblem bei der Verordnung von Theophyllin ist nicht die orale Applikation, denn insbesondere ältere Patienten bevorzugen Tabletten, sondern es sind die dosisabhängigen Nebenwirkungen. Deshalb stellt sich die praktisch sehr wichtige Frage nach dem optimalen therapeutischen Bereich. Wallack u. Mitarb. teilen mit, dass der Theophyllinspiegel bei mehr als einem Drittel der Patienten ihrer Studie nicht im Zielbereich, sondern lediglich bei 8–10 mg/l gelegen hat [11]. Ist es sinnvoll, von vornherein diesen Bereich anzusteuern? Welcher Verlust an potenzieller Wirkung wäre dabei in Kauf zu nehmen?

Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei schwerer COPD

Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Theophyllin sind bei COPD wenig untersucht. Soweit uns bekannt ist, existiert nur eine einzige relevante Studie [13].

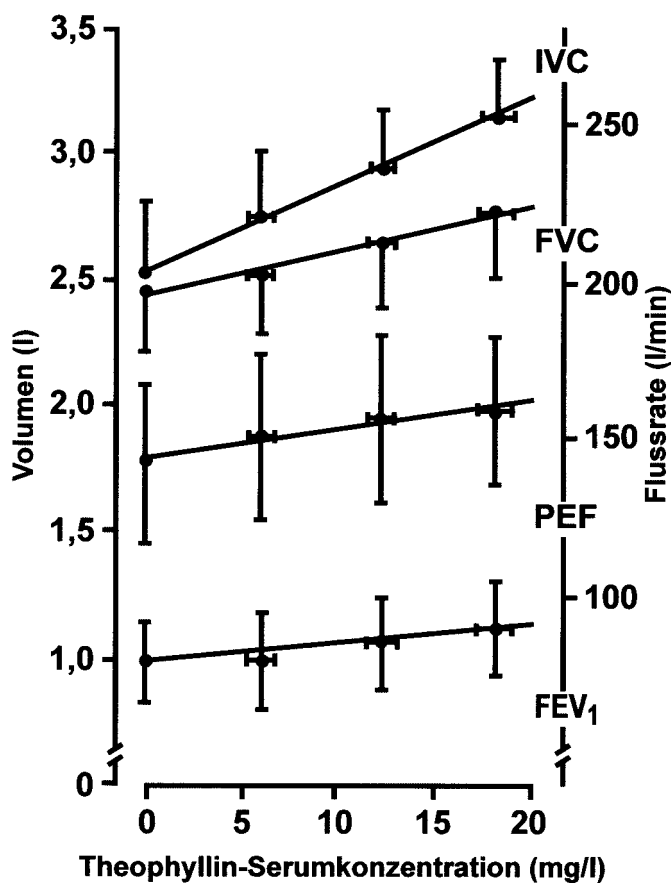


Abb. 4 Dosis-Wirkungs-Beziehung für FEV₁, PEF, FVC und IVC (Ref. 13).

Design: randomisiert, plazebokontrolliert, einfach blind, cross-over, vier Therapiephasen über jeweils 2 Monate mit Einstellung auf niedrige (5–10 mg/l), mittlere (10–15 mg/l) und hohe (15–20 mg/l) Theophyllin-Serumkonzentrationen bzw. Gabe von Plazebo. 33 Patienten, mittlere FEV₁ 1 l.

Für FEV₁, PEF, FVC und IVC zeigte sich eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung (Abb. 4). Eine signifikante Änderung der sensitivsten Parameter (IVC, „trapped air“) war bereits bei mittleren Theophyllin-Serumkonzentrationen von 4,9 bzw. 8,7 mg/l nachweisbar.

Die zur Beurteilung der Theophyllinwirkung am häufigsten herangezogenen Parameter zeigen über den gesamten Bereich der geprüften Serumkonzentrationen nur eine geringe Amplitude der Messwertänderungen. Die Autoren kommentieren: „Es versteht sich deshalb von selbst, dass Patienten nicht als unbehandelbar beurteilt werden sollten, nur weil sie nicht die willkürlich festgelegte Reaktion in einem dieser unbefriedigenden Tests zeigen. Vielleicht wäre es vernünftiger, stärker auf eine sorgfältige klinische Beobachtung und auf die Angaben unserer Patienten über eine subjektive Besserung zu vertrauen.“

Ein praktikabler Wirksamkeitsnachweis: der Auslassversuch

Der Auslassversuch eignet sich vorzüglich zur Beantwortung der Frage, ob Patienten mit schwerer COPD von Theophyllin profitieren.

ren. Kirsten u. Mitarb. haben diesen methodischen Ansatz bei einer Gruppe von Patienten mit schwerer COPD systematisch geprüft [14].

Design: randomisiert, doppel-blind, plazebokontrolliert. Basistherapie mit inhalativen Bronchodilatoren (Salbutamol 4 × 100 mcg, Ipratropiumbromid 4 × 200 mcg) plus Theophyllin (mittlere Serumkonzentration 11,1 mg/l). In der Theophyllin-Gruppe wurde das Präparat kontinuierlich weitergegeben, in der Kontrollgruppe durch Plazebo ersetzt. Zielparameter: Lungenfunktion, Belastungstests, Lebensqualität, Dyspnoe-Score, klinische Befunde.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten kam es nach Absetzen des Theophyllins zur Verschlechterung einiger Parameter, so dass sie als Responder zu klassifizieren waren. Allerdings zeigte sich dabei kein bestimmtes Muster, und die individuellen Veränderungen der Messwerte und der Symptome korrelierten nicht.

Theophyllin plus Betaadrenergika/Anticholinergika: additive Effekte?

Der Therapieplan sollte überschaubar sein und möglichst wenige Medikamente enthalten. Bei ungenügendem Effekt kann jedoch die Verordnung mehrerer Bronchodilatoren sinnvoll sein. Die Rationale für eine Kombination mit Theophyllin liefern akute und subakute Studien.

Akutversuch: Design einfach blind, randomisiert, an zwei konsekutiven Tagen Salbutamol 2-mal 400 mcg via DA, dann Theophyllin (Einstellung auf eine Serumkonzentration um 24 mg/l) bzw. umgekehrte Reihenfolge [15]. In einem Vortest waren jeweils 8 Patienten als Responder bzw. Non-Responder auf Salbutamol identifiziert worden. In der Gruppe der Responder zeigte sich sowohl nach primärer Gabe von Salbutamol (Tag A) als auch von Theophyllin (Tag B) ein weiterer signifikanter FEV₁-Anstieg (Abb. 5).

In dieser Studie reagierten Non-Responder auf Salbutamol auch nicht auf Theophyllin. Die Autoren vertreten deshalb die Meinung, dass bei einem negativen Bronchospamolysetest auch die Verordnung von Theophyllin nicht indiziert sei. Allerdings konnte in mehreren Publikationen ein prädiktiver Wert der Reaktion auf ein β_2 -Sympathomimeticum für die Reaktion auf Theophyllin nicht bestätigt werden [14–17].

Subakutversuch: Design doppel-blind, randomisiert, cross-over, 4 Phasen über je 2 Wochen: Salbutamol plus Theophyllin; Salbutamol; Theophyllin; Plazebo. Signifikant beste Beeinflussung der FEV₁ (Abb. 6), weiterer Lungenfunktionsparameter und der Symptome durch die Kombination. Präferenz zugunsten der Kombination [18]. Die Reaktion auf Salbutamol und Theophyllin war im Einzelfall variabel, insgesamt aber nicht different.

Bronchodilatoren werden oft in der Absicht kombiniert, durch geringere Dosierung der einzelnen Substanzen die unerwünschten Wirkungen zu reduzieren. Nishimura u. Mitarb. sind der Frage nachgegangen, ob sich die zusätzliche Verordnung eines Theophyllinpräparates auch dann noch lohnt, wenn inhalative

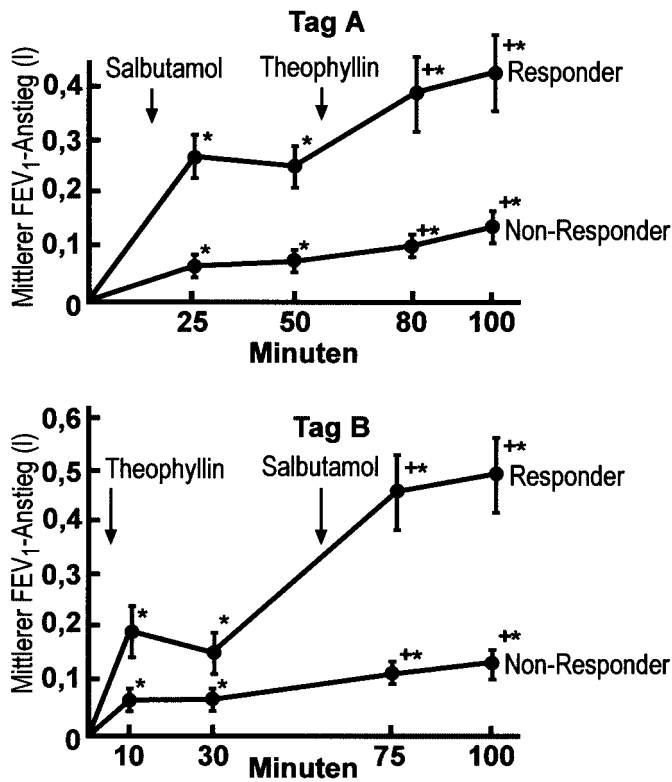


Abb. 5 FEV₁-Verläufe von je 8 Patienten mit Anstieg um >20% nach Inhalation von 200 mcg Salbutamol (Responder) bzw. mit „fixierter“ Obstruktion (Non-Responder).

Tag A: FEV₁-Werte nach Inhalation von 800 mcg Salbutamol via Dosieraerosol und nachfolgender Gabe von Theophyllin. Tag B: umgekehrte Reihenfolge (Ref. 15).

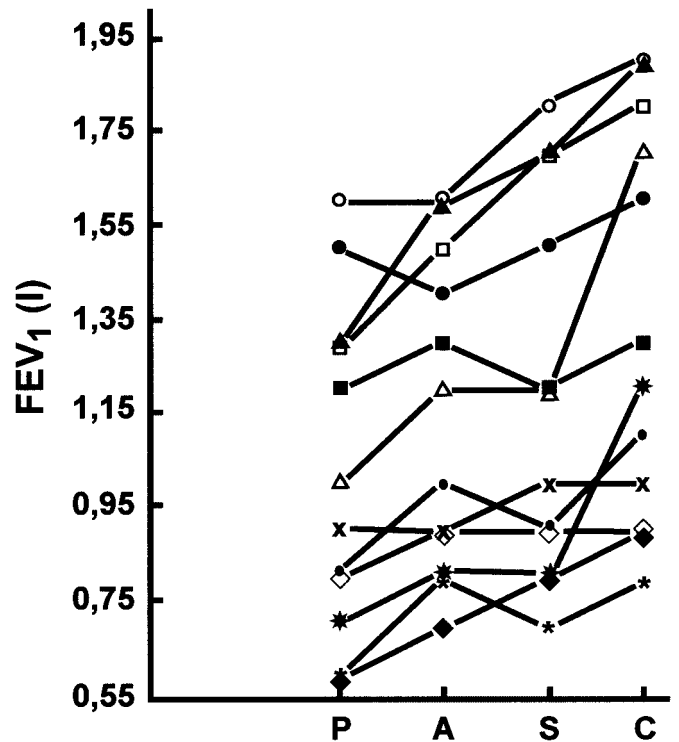


Abb. 6 Vergleich der individuellen FEV₁-Werte von 12 Patienten mit COPD nach 14-tägiger Behandlung mit Plazebo (P), Theophyllin (A), Salbutamol (S) und der Kombination beider Substanzen (C). (Ref. 18).

Bronchodilatoren bereits in maximaler Dosierung verabreicht werden [19].

Design: randomisiert, doppel-blind, plazebokontrolliert, cross-over nach jeweils 4 Wochen. 24 Patienten, mittleres Alter 65 J., mittlere FEV₁ 0,96 l. Basistherapie: Salbutamol 4-mal 400 mcg, Ipratropium 4-mal 80 mcg/d. In der Theophyllinphase subjektive Besserung und signifikanter FEV₁-Anstieg bei einem Drittel der Patienten.

Offensichtlich existiert eine Untergruppe von Patienten, bei denen selbst unter den o.a. Bedingungen noch Spielraum für eine nicht nur marginale weitere Verbesserung besteht. Im Einzelfall ist der potenzielle Vorteil gegen eventuelle unerwünschte Wirkungen abzuwägen.

Verbessert Theophyllin die Belastbarkeit?

Der Einfluss von Theophyllin auf die Belastbarkeit bei stabiler COPD ist in mehreren RCTs nach Gabe einer Einzeldosis [20–22] bzw. nach regelmäßiger Theophyllingabe über 3 Tage bis 4 Wochen [16,23–26] untersucht worden. Die beiden folgenden Beispiele sollen das Spektrum der erheblich divergierenden Befunde illustrieren.

Beispiel 1

Design rand., doppelblind, cross-over, Theophyllin bzw. Plazebo über 4 Wochen, 22 Patienten mit schwerer COPD. Ergebnisse: Flussparameter unverändert; signifikante Zunahme der Leistung, der V_{O₂}max und des Atemgrenzwerts um jeweils 12–15%.

Die größere Leistungsfähigkeit nach Theophyllin bei nur unwesentlicher Bronchodilatation könnte mit einem positiv inotropen Effekt auf die Atemmuskulatur, einer Stimulation des Atemzentrums oder einer Kombination dieser beiden Mechanismen zu erklären sein [23].

Beispiel 2

Design rand., doppel-blind, Theophyllin bzw. Plazebo über je 4 Wochen. 12 Patienten mit schwerer fixierter Obstruktion; differenzierte Erfassung der Dyspnoe mit 5-Punkte-Skala zu Beginn und 7-Punkte-Bewertung im Verlauf. Lungenfunktion, Blutgase und Leistungsparameter unverändert; Dyspnoe insgesamt und speziell die Qualitäten „funktionelle Kapazität“ und „Einschätzung der möglichen Belastung“ dagegen signifikant günstiger.

Die Autoren folgern, dass Theophyllin die Wahrnehmung der bei Alltagsaktivitäten auftretenden Belastung der Atemmuskulatur vermindert. Die günstige Beeinflussung der Dyspnoe – des Symptoms, das die Patienten am häufigsten zum Arzt führt – entspreche der klinischen Erfahrung und rechtfertige die Verordnung von Theophyllin auch bei Patienten mit fixierter Atem-

wegsobstruktion [24]. Allerdings wird die Reduzierung von Dyspnoe von anderen Untersuchern nicht bestätigt [25]).

Beim direkten Vergleich von Theophyllin mit Anticholinergika [26] und Beta-2-Sympathomimetika [16,20] wurden nennenswerte Unterschiede nicht festgestellt. Auch die Kombination von Theophyllin mit Vertretern dieser Stoffklassen erwies sich nicht als überlegen [16,20,22,26]. Restriktive Auswahlkriterien bezüglich Reversibilität der Atemwegsobstruktion, extrapulmonale Ursachen der eingeschränkten Belastbarkeit sowie methodische Differenzen bei der Auswahl und Handhabung der Messmethoden dürften für die geringen Effekte von Bronchodilatoren bei COPD und für diskrepante Untersuchungsergebnisse verantwortlich sein [27].

Weitere erwünschte Theophyllinwirkungen

Mukoziliäre Clearance

Der mukoziliäre Transport ist bei COPD durch Zerstörung des Flimmerepithels und Plattenepithelmetaplasie, verminderte Aktivität der Flimmerhärchen und exzessive Schleimproduktion von erhöhter Viskosität beeinträchtigt. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Theophyllin die Zilienfrequenz und den Einstrom von Flüssigkeit in das Bronchiallumen steigert [28,29]. Klinische Studien mit radioaktiv markierten Aerosolen bei Patienten mit Asthma und COPD scheinen positive Effekte des Theophyllins zu bestätigen. In einigen Untersuchungen konnte eine Verbesserung der Clearance nachgewiesen werden [30,31]. Allerdings liegen bisher keine Daten über die klinische Relevanz dieser Beobachtungen (z.B. Beeinflussung der Hustenfrequenz und der Expektorat) vor.

Verbesserte Funktion der Atemmuskulatur

Ein ungünstiger Wirkungsgrad der Atemmuskulatur durch Überblähung und die Ermüdung infolge erhöhter Dauerbelastung führen zur Ateminsuffizienz. Tierversuche ließen erkennen, dass Theophyllin dosisabhängig die Kontraktilität des Zwerchfells verbessert [32,33]. Die Befunde bei gesunden Probanden sind widersprüchlich. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Kontraktilität des Zwerchfells durch Theophyllin zunimmt. Überdies wurde ein Schutz gegen Ermüdung, herbeigeführt durch niedrigfrequente Reizung, beobachtet [34].

Atemmechanik und Gasaustausch

Theophyllinwirkungen auf die Atemmechanik und den Gasaustausch bei COPD sind in mehreren kontrollierten Studien untersucht worden [35–38]. Aus verschiedenen Gründen – strenge Selektionskriterien, große Patientenzahl, breites Methodenspektrum – halten wir die Publikation von Murciano u. Mitarb. [36] für besonders aussagefähig:

Design rand., doppel-blind, Theophyllin bzw. Plazebo über 2 Monate. 60 Patienten, FEV₁ ca. 30% des Sollwerts. Signifikante Besserung der Lungenfunktion, des Gasaustauschs und der Atemmechanik: FEV₁-Anstieg um 13%, PaO₂-Anstieg und PaCO₂-Abfall um jeweils 9%; Zunahme des Atemminutenvolumens durch größeres Atemzugvolumen; Anstieg des maximalen Pleuradrucks und signifikante Verminderung des Dyspnoe-Score.

Die Zunahme des maximalen Pleuradrucks lässt unter den Bedingungen dieser Studie (Überblähung nicht rückläufig!) auf eine vermehrte Kraft der Atemmuskulatur schließen. Die günstigere Relation von Pleuradruk bei Ruheatmung zum maximalen Pleuradruk spricht für eine erhöhte Atemmuskelreserve.

Die im Schrifttum mitgeteilten Befunde zur Beeinflussung des Gasaustauschs durch Theophyllin sind nicht einheitlich. Überwiegend wird ein leichter PaO₂-Anstieg beobachtet, der mit einem proportionalen PaCO₂-Abfall einhergeht [36,39], wahrscheinlich infolge einer zentralen Atemstimulation.

Herzfunktion und Lungenkreislauf

Insbesondere der „blue bloater“ ist zur Entwicklung eines Cor pulmonale disponiert. Alveoläre Hypoventilation, hypoxische Vasokonstriktion, Mediahyperplasie in den Arteriolen und erhöhter präkapillärer Gefäßwiderstand sind Faktoren, die zur Rechtsherzhypertrophie und schließlich zur Dekompensation beitragen. In klinischen Studien sind positive Effekte des Theophyllins auf die zentrale Hämodynamik-Abnahme des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und des Gefäßwiderstands sowie des rechts- und linksventrikulären enddiastolischen Drucks nachgewiesen worden [39,40].

Schlafqualität und Schlafapnoe

Obgleich manche Patienten unter Theophyllintherapie über Schlafstörungen klagen, scheinen zumindest niedrige und mittlere Serumkonzentrationen die Schlafqualität nicht zu beeinträchtigen. Im Vergleich mit Plazebo [41] bzw. mit Salbutamol-Dosieraerosol [42] waren für zahlreiche Parameter (Einschlafzeit, Schlafdauer, Schlaffeizienz, Schlafstadien) keine Unterschiede festzustellen. Da bei Patienten mit OSAS und Tages-schläfrigkeit eine Reduktion fehlerhafter Fahrleistungen im Fahr-simulator nachgewiesen werden konnte, wird in derartigen Fällen Theophyllin als Ergänzung einer nur partiell effektiven n-CPAP-Therapie diskutiert [43].

Antiinflammatorische Wirkungen

Theophyllin reduziert bei Patienten mit COPD die Anzahl der Neutrophilen im induzierten Sputum und deren Reaktion auf chemotaktische Reize. Die Konzentration von Interleukin-8 ist vermindert [44]. Der molekulare Wirkungsmechanismus antiinflammatorischer Prozesse ist komplex und nur teilweise aufgeklärt. Diskutiert werden u.a. eine Hemmung von Phosphodiesterasen (PDE3, PDE4, PDE 5), ein Adenosin-Rezeptor-Antagonismus, die Hemmung proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren und die Apoptose von Neutrophilen mit entsprechend verlängerter Überlebensdauer, ferner die Aktivierung einer Histone-Deacetylase mit der Konsequenz, dass die Expression proinflammatorischer Gene unterdrückt wird [45].

Unerwünschte Theophyllinwirkungen

Die Akzeptanz von Theophyllin wird durch eine Reihe von Nebenwirkungen eingeschränkt. In einer Studie mit Bronchodilatoren bei COPD wurden Theophyllin-Serumkonzentrationen über 12 mg/l von 6,4% der rekrutierten Patienten nicht toleriert [46]. Am häufigsten werden Übelkeit, Druckgefühl im Oberbauch, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, innere Un-

ruhe, Tremor und Sodbrennen angegeben [47]. Auftreten und Schweregrad unerwünschter Wirkungen korrelieren mit dem Blutspiegel. Bei Werten > 30 mg/l kann es zu Herzrhythmusstörungen, > 50 mg/l zu Krampfanfällen kommen [48]. Kognitive Funktionen – Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit – waren in neuropsychologischen Tests nicht beeinträchtigt [49].

Theophyllin wird in der Leber metabolisiert. Die Biotransformation unterliegt erheblichen individuellen Schwankungen und wird durch Faktoren wie Alter, Herzinsuffizienz mit Leberstauung, aktive Leberzirrhose sowie durch Medikamente (z. B. Cimetidin, Erythromycin, Allopurinol) gehemmt, so dass bereits bei durchschnittlichen Tagesdosen toxische Effekte auftreten können.

Nach einer Dauertherapie über mindestens ein Jahr fanden sich keine Hinweise auf eine Tachyphylaxie bezüglich Bronchodilatation [50].

Fazit

In der Langzeitbehandlung der stabilen COPD gelten β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika als Mittel der Wahl [51,52]. Theophyllin ist indiziert, wenn damit kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erreicht wird. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten ist von der Verordnung eines geeigneten oralen Retardpräparates ein zusätzlicher positiver Effekt zu erwarten. Die Reaktion sollte individuell anhand der Symptome und der Lungenfunktion überprüft werden. Eine gute Möglichkeit, Responder zu identifizieren, bietet der Auslassversuch.

Die Verträglichkeit und Akzeptanz einer Theophyllintherapie lässt sich durch langsame Dosissteigerung und durch die Einstellung niedriger Serumkonzentrationen im Bereich von 5 – 10 mg/l verbessern. Da erhebliche individuelle Unterschiede des Theophyllinmetabolismus bestehen, sollte in der Einstellungsphase die Serumkonzentration bestimmt werden.

Literatur

- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77 – S120
- O'Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Asthma Research Group. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S41 – S63
- The World Health Report 1997. Conquering suffering, enriching humanity. Geneva: World Health Organization, 1997: 47
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498 – 1504
- Konietzko N, Fabel H. *Weißbuch Lunge 2000*. Stuttgart–New York: Thieme,
- Sullivan D, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117 (2 Suppl): 5S – 9S
- Calverly P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449 – 456
- Sin DD, TU JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and re-admission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580 – 584
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819 – 825
- Ram FSF, Jones PW, Castro AA et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2003
- Wallack RL, Mahler DA, Reilly D et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661 – 1670
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE et al. Comparison of the efficacy, tolerability and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058 – 1069
- Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airway disease. *BMJ* 1988; 297: 1506 – 1510
- Kirsten D, Wegner RE, Jörres RA et al. Effects of theophylline withdrawal on severe chronic pulmonary disease. *Chest* 1993; 104: 1101 – 1107
- Filuk RB, Easton PA, Anthonisen NR. Responses to large doses of salbutamol and theophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 871 – 874
- Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986; 89: 171 – 173
- Gyatt GH, Townsend M, Keller J et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized trial. *Respiratory Medicine* 1989; 83: 293 – 297
- Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 101: 160 – 165
- Nishimura K, Koyama H, Ikeda A et al. The additive effect of theophylline on a high dose combination of inhaled salbutamol and ipratropium bromide in stable COPD. *Chest* 1995; 107: 718 – 723
- Leitch AG, Morgan A, Ellis DA et al. Effect of oral salbutamol and slow-release aminophylline on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36: 787 – 789
- Evans WV. Plasma theophylline concentration, six minute walking distance, and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1649 – 1651
- Shivaram U, Cash ME, Mateo F. et al. Effects of high-dose ipratropium bromide and oral aminophylline on spirometry and exercise tolerance in COPD. *Respir Med* 1979; 91: 327 – 334
- Fink G, Kaye C, Sulkes J et al. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 332 – 334
- Mahler DA, Matthay RA, Snyder PE et al. Sustained release theophylline reduces dyspnoea in non-reversible obstructive airway disease. *Am Rev Resp disease* 1985; 131: 22 – 25
- Eaton ML, MacDonald FM, Church TR et al. Effects of theophylline on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1982; 82: 538 – 542
- Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A et al. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 269 – 273
- Liesker JW, Wijkstra PJ, Ten Hacken NHT et al. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 597 – 608
- Iravani J, Melville GN. Theophylline and mucociliary function. *Chest* 1987; 92: 38S – 43S
- Welsh MJ, Widdicombe JH, Nadel JA. Fluid transport across the canine tracheal epithelium. *J Appl Physiol* 1989; 49: 905 – 909
- Matthys H, Vastag E, Daikeler G et al. The influence of aminophylline and pindolol on the mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis. *Br J Clin Pract* 1983; 23S: 10 – 15
- Sutton PP, Pavia D, Bateman JRM et al. The effect of oral aminophylline on lung mucociliary clearance in man. *Chest* 1981; 80S : 889 – 892
- Sigrist S, Thomas D, Howell S et al. The effect of aminophylline on inspiratory muscle contractility. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 46 – 50
- Vires N, Aubier M, Murciano D et al. Effects of aminophylline on inspiratory muscle contractility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 396 – 402
- Aubier M, de Troyer A, Sampson M et al. Aminophylline improves diaphragm contractility. *N Engl J Med* 1981; 305: 249 – 252
- Belman MJ, Sieck GC, Mazar A. Aminophylline and its influence on ventilatory endurance in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 226 – 229

- ³⁶ Murciano D, Auclair M-H, Pariente R et al. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1521–1525
- ³⁷ Foxworth JW, Reisz GR, Knudson SM et al. Theophylline and diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1532–1534
- ³⁸ Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnoe and diaphragmatic fatigue in patients with obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 662–667
- ³⁹ Matthay RA, Berger HJ, Loke J et al. Improvement in cardiac performance by oral long-acting theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J* 1982; 104: 1022–1026
- ⁴⁰ Parker JO, Kelkar K, West RO. Hemodynamic effects of aminophylline in cor pulmonale. *Circulation* 1966; 33: 17–25
- ⁴¹ Berry RB, Desa MM, Branum JP et al. Effect of theophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 245–250
- ⁴² Man GCW, Chapman KR, Ali SH et al. Sleep quality and nocturnal respiratory function with once-daily theophylline (Uniphyll) and inhaled salbutamol in patients with COPD. *Chest* 1996; 110: 648–653
- ⁴³ Rühle KH. Wirkungen von Methylxanthinen, insbesondere Theophyllin, auf Schlaf, Tagesschläfrigkeit und Aufmerksamkeitskomponenten. *Atemw.-Lungenkrkh* 2002; 28: 71–77
- ⁴⁴ Culpitt SV, de Matos C, Russell RE et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1371–1376
- ⁴⁵ Barnes PJ. Theophylline: New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 813–818
- ⁴⁶ Gyatt GH, Townsend M, Pugsley O et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1069–1074
- ⁴⁷ Williamson BH, Milligan C, Griffiths K et al. An assessment of major and minor side effects of theophylline. *Aus NZ Med* 1988; 19: 539
- ⁴⁸ Hendeles LM, Weinberger M, Johnson G. Monitoring serum theophylline levels. *Clin Pharmacocinet* 1978; 3: 294–312
- ⁴⁹ Newman D, Tamir J, Speedy L et al. Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic pulmonary disease. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 811–816
- ⁵⁰ Aamodt T, Dahle R, Hroggen O. Effects of withdrawal of sustained-release theophylline in patients with chronic obstructive lung disease. *Allergy* 1988; 43: 411–414
- ⁵¹ Pauwels RA, Buist AS, Calverly PMA et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276
- ⁵² Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Pneumologie* 2002; 56: 704–738

Preis Ausschreibung

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) schreibt im nächsten Jahr erneut den DGP-Förderpreis aus. Der Preis dient der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Pneumologie; er wird für die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem Gesamtgebiet der Pneumologie verliehen und ist mit € 15 000 dotiert.

Die Bewerber sollen nicht über 40 Jahre alt sein, sie müssen Ihre Arbeitsstätte in Deutschland haben oder die Grundlage für die Preisarbeit dort erarbeitet haben. Die eingereichte Arbeit muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein, und sie darf zu keinem anderen Preis eingereicht sein. Ist die Arbeit bereits publiziert, darf das Erscheinungsdatum der Publikation nicht mehr als ein Jahr vor dem Abgabetermin zur Preiseinrichtung zu-

rückliegen. Mehrere thematisch zusammenhängende Publikationen können zusammengefasst und mit einem gemeinsamen Abstract versehen eingereicht werden.

Der Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie wird von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma KG gestiftet. Er wird während der Eröffnung der Wissenschaftlichen Tagung der Gesellschaft im März 2004 in Frankfurt verliehen.

Die Bewerber werden gebeten, ihre Arbeit bis zum **16. Januar 2004** in **4facher Ausfertigung** an den **Geschäftsführer der Gesellschaft, Prof. Dr. Adrian Gillissen, Robert-Koch-Klinik, Nikolai-Rumjanzew-Straße 100, 04207 Leipzig**, zu schicken.

Prof. Dr. Helgo Magnussen
(Präsident)

Prof. Dr. Adrian Gillissen
(Geschäftsführer)