

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen: Die Optimierung der Therapie mit Methylxanthinen

1 Revidiertes Stufenschema

Mit großem Erstaunen und einiger Enttäuschung habe ich die Beiträge zum angekündigten Schwerpunktthema „Bronchialasthma“ in der Ausgabe 33 des DEUTSCHEN ÄRZTEBLATTES zur Kenntnis genommen. In Erstaunen versetzte mich der hohe Stellenwert, der der Therapie mit Methylxanthinen im Organ der deutschen Ärzteschaft beigemessen wird, obwohl die bronchodilatatorische Wirkung, gemessen anhand der üblichen Lungenfunktionsparameter, sicherlich die Methylxanthine nicht als Therapie der Wahl profiliert haben. Selbst der Stellenwert der Theophyllin-Behandlung während des Status asthmaticus ist heute nicht mehr unumstritten.

Enttäuscht war ich, daß sich unter den Beiträgen kein Hinweis auf das zuletzt 1988 revidierte Stufenschema zur Behandlung des Asthma bronchiale beziehungsweise der chronisch obstruktiven Bronchitis der Deutschen Liga zur Bekämpfung der Atemwegserkrankungen e. V. fand. Eine Auseinandersetzung mit dieser, dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Therapieempfehlung hätte dann auch die Bedeutung des Entzündungsgeschehens beim Krankheitsbild des Asthma bronchiale ersichtlich gemacht. Ein Hinweis auf die Chronizität der obstruktiven Atemwegserkrankungen mit der daraus folgenden Notwendigkeit zu einer kontinuierlichen Therapie mit den verschiedenen sowohl anti-entzündlich als auch bronchodilatatorisch wirkenden Substanzen fand sich ebenso nicht wie eine differenzierte Betrachtung zum Stellenwert

Zu dem Beitrag von Dr. med. Ekkehard Haen und Dr. med. Hans Peter Emslander in Heft 33/1989

der inhalativen Kortikosteroid-Therapie.

Bei der umfassenden Darstellung der vermuteten Wirkungsmechanismen der Methylxanthine wurde dann leider die in neuester Zeit diskutierte Beeinflussung der late asthmatic reaction, und damit der

2 Bedeutung der inhalierbaren Kortikosteroide

Große Erwartungen habe ich in das in der Ausgabe 33 des DEUTSCHEN ÄRZTEBLATTES angekündigte Schwerpunktthema „Bronchialasthma“ gesetzt. Insbesondere deshalb, weil sich die Betrachtungsweise der Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen in den letzten Jahren erheblich gewandelt hat. Dies kommt in der neuen Asthmadefinition nach Nolte besonders zum Ausdruck, der Asthma bronchiale als eine variable und reversible Atemwegsobstruktion infolge Entzündung und Hyperreaktivität der Atemwege beschreibt.

In keinem der Beiträge wurde auf diesen aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand mit seinen

antientzündliche Effekt, nicht berücksichtigt. Die gestellte Frage nach der Entwicklung eines Theophyllin-Dosier-Aerosols erledigt sich aufgrund der notwendigen Tagesdosen von 600 bis 1000 mg und der daraus resultierenden erheblichen Substanzmenge, die mit einem Dosier-Aerosol vernebelt werden müßte, von selbst.

Es wäre wünschenswert, daß zu diesem wichtigen pneumologischen Thema im Deutschen Ärzteblatt in nächster Zeit eine dem niedergelassenen Arzt hilfreiche Übersicht zum Stand der Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen gegeben wird.

Dr. Thomas Zimmermann
Kapellenstraße 34c
6200 Wiesbaden

Konsequenzen auf die Therapie eingegangen. Statt dessen wird eine ihre Bedeutung mehr und mehr verlierende Substanzklasse ausführlich dargestellt.

Während im 1988 überarbeiteten Stufenschema der Deutschen Liga zur Bekämpfung der Atemwegserkrankungen e. V. der Behandlung mit Theophyllinen nachrangige Bedeutung beigemessen wird, sind sowohl bei der Therapie der chronisch obstruktiven Bronchitis als auch des Asthma bronchiale inhalierbare Kortikosteroide auf die zweite beziehungsweise auf die erste Stelle vorgeückt. Leider wird der Bedeutung der inhalierbaren Kortikosteroide, wie zum Beispiel Inhacort®, Pulmicort®, bei der Abhandlung zum Schwerpunktthema „Bronchialasthma“ nicht Rechnung getragen. Für den niedergelassenen Arzt wäre es meines Erachtens von besonderem

Interesse, den aktuellen Stand zur Langzeittherapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen zu erfahren. Auch wäre es gut gewesen, die Vorteile der inhalativen Applikation bronchospasmolytischer oder antiinflammatorisch wirksamer Substanzen herauszuarbeiten. Dieses Thema sollte unter den vorher genannten Aspekten noch einmal aufgegriffen werden.

Dr. Edgar Weber
Auf dem Hewwel 12/1
6500 Mainz

3 Zu einfach gesehen . . .

Der Wert des Fortbildungsbeitrages leidet darunter, daß alle vom Xanthin abgeleiteten chemischen Derivate unter dem Stichwort Methylxanthine subsummiert wurden. Die Autoren haben entscheidende Unterschiede mindestens zwischen Theophyllin/Coffein einerseits und Pentoxifyllin andererseits nicht berücksichtigt. Toxizität, Metabolismus und Pharmakokinetik sind zwar für Theophyllin und Coffein sehr ähnlich, jedoch grundverschieden für Pentoxifyllin. Dies wird bedingt durch völlig andere physikalisch-chemische Eigenschaften von Pentoxifyllin im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Methylxanthinen.

Diese Zusammenhänge haben wir bereits 1981 auf dem 4. Internationalen Symposium in Frankfurt: „Theophyllin und andere Methylxanthine“, abgedruckt in N. Riedbrock, B. G. Woodcock, A. H. Staib: *Methods in Clinical Pharmacology*, No 3, erschienen im Verlag Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/Wiesbaden 1982, aufgezeigt. Während für Theophyllin und Coffein der Metabolismus im wesentlichen über die limitierte oxidative Demethylierung verläuft, stets mit der Gefahr einer Kumulierung und folgerichtig von toxischen Nebenwirkungen begleitet, wird Pentoxifyllin einerseits in der Leber von oxidativen Enzymen schnell und ohne jede Kumulation abgebaut, andererseits in nicht unerheblichem Umfang bereits im Blut von Reduktasen metabolisiert. Die Metabolisierungsreaktionen für Theophyllin/Coffein und Pentoxifyl-

lin sind also völlig verschieden voneinander. Eine Wechselwirkung metabolischer Vorgänge zwischen Theophyllin/Coffein und Pentoxifyllin ist bisher nicht beobachtet worden. Die Schlußfolgerungen der Autoren sind daher nicht zutreffend.

Die Begründung für eine rationale Therapie mit retardierten Arzneimittelspezialitäten von Theophyllin sowie von Pentoxifyllin in Trental 400 und Trental 600 sind dementsprechend nicht vergleichbar. Theophyllin wird retardiert zur Vermeidung toxischer Überdosierungen und Sicherstellung therapeutischer Plasmaspiegel im Wirksamkeitsfenster von 10 bis 20 µg/ml, Pentoxifyllin dagegen wird retardiert zur Gewährleistung von langanhaltenden Plasmaspiegeln im ng-Bereich. Die therapeutischen Konzentrationen der verschiedenen chemischen Derivate des Xanthins sind also sehr unterschiedlich.

Der pauschalen Aussage der Autoren, *alle* Methylxanthine – einschließlich Pentoxifyllin – besäßen neben hoher Wirksamkeit generell eine geringe therapeutische Breite, muß somit zumindest im Hinblick auf das Vasotherapeutikum Pentoxifyllin widersprochen werden.

Dr. Heinz-Joachim Hinze
Dr. Ulrich Gebert
Pharma-Forschung
Hoechst Aktiengesellschaft
Werk Kalle-Albert
Rheingaustraße 190
6200 Wiesbaden

Schlußwort

Die Leserbriefe weisen auf wichtige Punkte hin, die allerdings entweder mit unserem Artikel nicht intendiert waren oder thematisch nicht behandelt wurden. Dr. Th. Zimmermann und Dr. E. Weber greifen ein bedauerliches Mißgeschick bei der redaktionellen Verarbeitung der Manuskripte von Herrn Dr. Baur und uns auf. Wir hatten dem DEUTSCHEN ÄRZTEBLATT unabhängig voneinander Manuskripte eingereicht, die *Aspekte* der Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen behandelten. Dies geschah nicht in der Absicht, daß sie

durch die Zusammenfassung unter der Überschrift „Schwerpunkt Bronchialasthma“ nun den Eindruck erweckten, wie wenn ausschließlich Methylxanthine und β -Sympathomimetika für die Therapie des Asthma bronchiale wichtig wären. Ein „Schwerpunkt Bronchialasthma“ mußte Erwartungen wecken, die zwangsläufig durch die beiden Artikel nicht erfüllt werden konnten. Selbstverständlich wurde deswegen auch nicht auf die Vorzüge der inhalativen Therapie eingegangen, da Methylxanthine bislang nicht inhalativ angewandt werden können.

Generell ist die systemische Gabe von Medikamenten bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen der „lokalen“, inhalativen Applikation unterlegen. Wo möglich, sollte daher heute eine systemische Gabe vermieden werden. Es gibt aber genügend Patienten, die ohne eine systemische Gabe von Pharmaka nicht auskommen. Methylxanthine sind sehr gut wirksame Medikamente, sie gehören zweifelsohne zum therapeutischen Rüstzeug des Arztes bei der Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen und sind daher auch nach wie vor im Stufenschema der Deutschen Liga zur Bekämpfung der Atemwegserkrankungen e. V. enthalten. Ihr Einsatz erfordert Sorgfalt, in der Bewertung ihres toxischen Potentials sind sie der systemischen Gabe (oral oder intravenös) von β -Sympathomimetika gleichzusetzen.

Unsere kritische Beleuchtung der Therapie mit Methylxanthinen sollte zwei Punkte klar herausstellen:

① Methylxanthine sind in retardierter Darreichungsform in der Lage, nächtlichen Asthmaanfällen vorzubeugen. Dies kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit keinem inhalativ zu applizierenden Bronchodilatator erreicht werden, da die Wirkdauer der heute verfügbaren Präparate mit vier bis sechs Stunden zu kurz ist, um einen Asthmapatienten symptomfrei durch die ganze Nacht zu bringen. Länger wirksame Präparate sind gegenwärtig in der Entwicklung; nach chronopharmakologischen Überlegungen müßte die abendliche inhalative Applikation einer Kombination eines Anticholinergikums mit dem