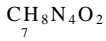


Theophyllin

Synonyma:

1,3-Dimethylxanthin
 1,3-Dimethyl-2,6-Dioxo-1,2,3,6-Tetrahydropurin
 3,7-Dihydro-1,3-Dimethyl-1H-Purin-2,6-Dion

Chemische Formel:



Handelspräparate:

<i>Farmasan:</i>	<i>Byk Gulden:</i>	<i>Mundipharma:</i>
Aerobin	Euphylong	Uniphyllin
<i>Knoll Deutschland:</i>	<i>pharma-stern:</i>	<i>OPW:</i>
Afonilum	Pulmidur	Theophyllard
<i>Hefa Pharma:</i>	<i>Temmler Pharma:</i>	<i>Heumann:</i>
afpred	Pulmo-Timelets	Theophyllin
<i>Klinge:</i>	<i>HoechstMarion Roussel:</i>	<i>Azupharma:</i>
Bronchoparat	Solosin	Theophyllin AZU
Bronchoretard	<i>ct-Arzneimittel:</i>	<i>ratiopharm:</i>
<i>Lindopharm:</i>	theo von ct	Theophyllin ratiopharm
Contiphyllin	<i>3M Medica:</i>	<i>Stada:</i>
<i>Orion Pharma:</i>	Theolair	Theophyllin Stada
Cronasma	Unilair	<i>Trommsdorff:</i>
<i>Merck dura:</i>		Tromphyllin
duraphyllin		

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Beschaffenheit:

Weißes, kristallines, geruchloses Pulver mit bitterem Geschmack, kaum wasserlöslich (1 %), schwach basisches Alkaloid, MG 180,17.

Wirkungscharakter:

Wirkung

a) auf molekularer Ebene:

Als Inhibitor der Phosphodiesterase, die cAMP spaltet, erhöht Theophyllin die cAMP-Konzentration in der Zelle; cAMP verstopft die Ca-Kanäle der Zellmembran, der Ca-Influx wird gedrosselt und damit auch die ATPase-Aktivität; als Folge erschläft die Muskulatur.

Als zweiter Mechanismus wird Theophyllin als kompetitiver Hemmstoff am Adenosinrezeptor diskutiert; da Adenosin zur Freisetzung von Histamin benötigt wird, könnte so die antiallergische Wirkung von Theophyllin erklärt werden.

b) auf die verschiedenen Organsysteme:

- ZNS: allgemeine motorische, sensorische, vegetative und psychische Stimulation.

Cortex: gesteigerte Willkürmotorik, Verbesserung der Stimmungslage, verkürzte Reaktionszeit, erleichterter Lernprozeß, gesteigertes Erinnerungsvermögen.

Medulla: Stimulierung des Atemzentrums, der pressorischen Zentren, der Vaguskerne, Herabsetzung der Schwelle für CO_2 - und H^+ -Rezeptoren.

Rückenmark: bei hohen Dosen zunächst epileptiforme, dann tonische Krämpfe.

- Herz-Kreislauf-System:

Herz: Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Auswurfleistung erhöht; der venöse Füllungsdruck sinkt durch verstärkte Entleerung der Kammern (beim Gesunden wird sofort gegenreguliert, beim Herzkranken steigt die Auswurfleistung); Verstärkung von β -Stimulantien; erhöhte Katecholaminausschüttung aus dem NN-Mark und an adrenergen Nervenendigungen.

Blutgefäße: meist überwiegt die dilatierende Wirkung über die Konstriktion durch Stimulierung des Vasomotorenzentrums; die dilatierende Wirkung wirkt sich besonders an den Nieren-, Pulmonal-, Koronar- und peripheren Gefäßen aus. An den Hirngefäßen konstringiert Theophyllin die Arteriolen und führt so zur Abnahme der Durchblutung und der O_2 -Spannung; dieser Effekt wird für die Erleichterung von Kopfschmerzen verantwortlich gemacht.

Blutdruck: Aufgrund der antagonistischen Wirkungen (Blutdruckerhöhung durch Stimulation des Vasomotorenzentrums und des Herzens, Blutdrucksenkung durch zentrale Vagusstimulierung und periphere Dilatation) sind keine allgemeingültigen Prognosen möglich. Die Tendenz geht in Richtung leichter Blutdruckerniedrigung bei niedrigen und zu Drucksteigerung bei höheren Dosen.

- Muskulatur:

glatte Muskeln: Theophyllin führt besonders an der Bronchialmuskulatur bei vorheriger Konstriktion zu Erschlaffung, als Folge steigt die Vitalkapazität und sinkt die Resistance. Auch die Gallenwege erschlaffen, therapeutisch genutzt vor allem bei morphinbedingten Spasmen.

Skelettmuskulatur: Die Kontraktionskraft steigt, die Muskeln sind weniger ermüdbar (erhöhte Acetylcholinausschüttung und Einfluß auf die Ca-Verteilung wird diskutiert).

- Niere:

Über kurze Zeit steigt die Urinproduktion durch Erhöhung der Nierendurchblutung und der GFR aufgrund der positiven Herzwirkung, durch erniedrigte tubuläre Nettoresorption von NaCl und durch überproportionale Zunahme der Nierenmarkdurchblutung und dadurch geringere Harnkonzentrierung.

- Blutgerinnung:

Die Gerinnungszeit wird verkürzt durch erhöhte Konzentration von Faktor V; auch die Prothrombin- und Fibrinogenkonzentration steigt.

- Stoffwechsel:

Der Gesamtsatz ist erhöht, verstärktes Abatmen von CO_2 , wobei der respiratorische Quotient anfangs steigt, dann kompensatorisch aber wieder abfällt; erhöhte Kreatininausscheidung; Verstärkung der Katecholaminwirkung durch synergistische Erhöhung von cAMP: Folge davon ist erhöhte Lipolyse, Glykogenolyse und Gluconeogenese.

- Magen-Darm-Trakt:

Erhöhte Magensaftsekretion und Enzymproduktion, dadurch im Extremfall Ulkus und Blutungen (sehr selten); Brechreiz und Erbrechen sind zentral bedingt.

- Immunsystem:

Theophyllin wirkt allergenprotektiv schon bei Spiegeln von 3 mg/l. Es unterdrückt die IgE-Antikörperantwort und hemmt die Freisetzung von Mastzellmediatoren.

Stoffwechselverhalten:

Resorption:

Wasserfreies Theophyllin wird vollständig resorbiert und ist zu 100% bioverfügbar. Die im Handel befindlichen Präparate werden, je nach galenischer Aufbereitung, zu 70-100% resorbiert; unterschiedliche Plasmaspiegel bei gleicher Dosierung ergeben sich aus individuellen Unterschieden des Theophyllin-Metabolismus.

Einfluß der Mahlzeiten: nüchtern mit Flüssigkeit oder nach eiweißreicher Nahrung wird schneller, nach KH- oder fettreicher Kost langsamer, aber vollständiger resorbiert.

Metabolismus, Ausscheidung:

Ca. 90% des Theophyllins wird in der Leber, wahrscheinlich vom P 448-Oxidase-System, metabolisiert, ca. 35% davon zu 3-Methylxanthin, ca. 15% zu 1-Methylxanthin und 40% zu 1,3-Dimethylharnsäure

abgebaut und renal ausgeschieden; die restlichen 8-10% werden unverändert renal ausgeschieden. Die mittlere hepatische Clearance beträgt 40-50 mg/kg/h.

H W Z beim Erwachsenen: 7-8 Std.; beim Kleinkind: ca. 3,5 Std.; beim Früh- und Neugeborenen 20-30 (50) Std.

Verlängerte H W Z bei verschiedenen Erkrankungen (Lungenödem, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, einige Virusinfekte), bei KH-reicher Ernährung, bei verschiedenen Medikamenten (Erythromycin, Lincomycin, Oleandomycin, Allopurinol, Cimetidin). Verkürzte H W Z nach Enzyminduktion durch Phenobarbital und Rifampicin, bei akuten Exazerbationen, bei Rauchern und Exrauchern (ca. 4 Std.).

Indikationen:

Bei Krampfstörungen der Bronchialwege bei chronischer Bronchitis, Emphysebronchitis, Lungenemphysem, Bronchialasthma, kardiales Asthma.

Kontraindikationen:

Frischer Herzinfarkt

Akute tachykarde Arrhythmie

Toxizität:

niedrigste toxische Dosis TDL₀ 10 mg/kg/d i.v.

TD_{L0} 9 mg/kg/d oral

LD_{L0} 25 mg/kg/d

Therap. Blutkonzentr.: 4,3-4,8 mg/l (MITENKO 1972; LILLEHEI 1968)

Tox. Blutkonzentr.: 25-70 mg/l (JENNE et al. 1976; ZWILLICH 1975)

Letale Blutkonzentr.: 25-250 mg/l (ZWILLICH 1975; VINCENT 1978; WINEK et al. 1980)

Verstärkung der Nebenwirkungen (Plasmaspiegel 20-25 (ig/ml); verstärkt zentralnervöse und kardiale Symptome wie Krampfanfälle, schwere Herzrhythmusstörungen, Herz-Kreislauf-Versagen (Plasmaspiegel > 25 (ig/ml, bei erhöhter individueller Theophyllin-Empfindlichkeit auch < 25 (ig/ml)).

Nebenwirkungen:

Nervensystem Kopfschmerzen, Erregungszustände, Gliederzittern, Unruhe, Schlaflosigkeit

und Psyche: Krampfanfälle (Theophyllin-Plasmaspiegel > 25 (g/ml)

Gastrointestinaltrakt: Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)

Verstärkung eines bestehenden gastroösophagealen Refluxes

Schwere Magen-Darm-Erscheinungen (u.a. gastrointestinale Blutungen) (Theophyllin-Plasmaspiegel > 25 Hg/ml)

Herz,Kreislauf: Tachykardie, Palpitationen, Blutdruckabfall

Ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher Blutdruckabfall (Theophyllin-Plasmaspiegel > 25 Hg/ml)

Blut: Veränderung der Serumelektrolyte, insbes. Hypokaliämie, Anstieg von Serum-Calcium sowie -Kreatinin, Hyperglykämie, Hyperurikämie

Urogenitaltrakt: Verstärkte Diurese

Immunsystem: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nachweis:

UV (SCHACK1949; JATLOW 1975; SCHWERTNER et al. 1978), GC (SCHWERTNER 1979; DUSCIetal. 1975; BAILEY et al. 1976)

Hochdruck-Kationenaustausch-Chromatographie (FRANCONI et al. 1976; ORCUTT et al. 1977; PEAT et al. 1977; PENGet al. 1978; MANNO et al. 1979)

Radioimmunoassay

Enzymimmunotest (EMIT)

Symptome:

Plasmaspiegel über 15 mg/l: Magenbeschwerden, Schlafstörungen, Unruhe, Tremor;
über 20 mg/l: Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle, Kopfschmerzen;
über 40 mg/l: Tachykardien, Arrhythmien, Krämpfe, MD-Blutungen, zerebrale Defekte und tödlicher Kreislaufschock bei versehentlicher (!) Gabe von Erwachsenendosen an Kinder beobachtet.
Bei Früh- und Neugeborenen treten schon ab Konzentrationen von 5–7 mg/l folgende Symptome auf: Tachykardie, Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Nierenschäden, verzögerter Schluss des Ductus Botalli, veränderte Plättchenaggregation und Krämpfe (häufig ohne Vorwarnung).

Therapie:

Kohle-Pulvis-Gabe (10 g), Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Dehydratationsausgleich (wegen verstärkter Diurese), Diazepam bei Krämpfen, Plasmaexpander im Schock, Hämo-perfusion mit Aktivkohle (Elimination aufs Doppelte gesteigert).
Leichte Überdosierungserscheinungen: Absetzen des Präparates, Kontrolle des Plasmaspiegels.
Zentralnervöse Symptome (Unruhe, Krämpfe): Diazepam i.v. (0,1–0,3 mg/kg, bis zu 15 mg).
Vitale Bedrohung: Überwachung lebenswichtiger Funktionen, Freihalten der Atemwege, Zufuhr von Sauerstoff, bei Bedarf i.v. Volumensubstitution mit Plasmaexpandern, Kontrolle und evtl. Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Hämo-perfusion oder Hämodialyse nur in Ausnahmefällen bei besonders schweren Intoxikationen, da Theophyllin ausreichend rasch verstoffwechselt wird.
Bedrohliche Herzrhythmusstörungen: Propranolol i.v. bei Nicht-Asthmatikern (Erw. 1 mg, Kdr. 0,02 mg/kg; Wiederholung dieser Dosis alle 5–10 Min. bis zur Rhythmusnormalisierung oder bis zur Höchstdosis von 0,1 mg/kg). Bei Asthmatikern keine Gabe von Propranolol (Gefahr der Bronchospastik), sondern von Verapamil.

Besonderheit:

Wegen der geringen therapeutischen Breite und den trotz gleicher Behandlung oft unterschiedlichen Plasmaspiegeln ist eine häufige Überprüfung des Plasmaspiegels bei der Behandlung mit Theophyllin-Präparaten unbedingt notwendig!

Kasuistik:

Dramatisch war der Krankheitsverlauf bei einer 57 Jahre alten Patientin, die mit schwerer Rechtsherzinsuffizienz und massiver bronchialer Obstruktion zur stationären Aufnahme kam. Sie erhielt innerhalb von 4 ½ Tagen 4,85 g Theophyllin, teils oral, teils intravenös. Trotz dieser vergleichsweise normalen Dosierung gerieten die Theophyllinspiegel in toxische Bereiche von maximal 72 mg/l. Es entwickelte sich ein schwerer, durch Antikonvulsiva nicht beherrschbarer generalisierter Krampfanfall, der in einen Status epilepticus überging. Die Patientin verstarb am 6. Tag des stationären Aufenthalts.

Literatur:

- BAILEY, D. G., DAVIS, H. L., JOHNSON, G. E.: Improved theophylline serum analysis by an appropriate internal standard for gas chromatography. *J. Chrom.* 121: 263–268 (1976).
BAKRAN, Jr. J., VRKOVAC, B., PLAVSIC, F.: Internal Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 18m No. 10 (1980) 442–446
BALTASSAR, P., HARTMANN, E., BORY, C., FREDERICH, A.: Theophylline acute poisoning in a child: evidence for biotransformation of theophylline into caffeine. *Vet. Hum. Tox.* 21: 211–213 (1979).
BRAZIER, J. L., et al.: *Therapie* 33, No. 3, 341–65 (1978).
BROUSSARD, L. A., STEARNS, F. M., TULLEY, R., FRINGS, C. S.: Theophylline determination by "high-pressure" liquid chromatography. *Clin. Chem.* 27: 1931–1933 (1981).
CHRZANOWSKI, F. A., NIEBERGALL, P. J., MAYCOCK, R. L.: Kinetics of intravenous theophylline. *Clin. Pharm. Ther.* 22: 188–195 (1977).
CORNISH, H. H., CHRISTMAN, A. A.: A study of the metabolism of theobromine, theophylline, and caffeine in man. *J. Biol. Chem.* 228: 315–323 (1957).
DUSCI, L. J., HACKETT, L. P., MCDONALD, I. A.: Gas-liquid chromatographic determination of theophylline in human plasma. *J. Chrom.* 104: 147–150 (1975).

- EHLERS, S. M., ZASKE, D. E., SAWCHUK, R. J.: Massive theophylline overdose. *J. Am. Med. Asso.* 240: 474–475 (1978).
- EISENBERG, W., HOLZGRAEFE, E., NAIM, M.: *Msschr. Kinderheilk.* 126, 518–523 (1978).
- FRANCONI, L. C., HAWK, G. L., SANDMANN, B. J., HANEY, W. G.: Determination of theophylline in plasma ultrafiltrate by reversed phase high-pressure liquid chromatography. *Anal. Chem.* 48: 372–375, 1976
- GOTZ, V. P., DRAYER, D. E., SCHNEID, E. S., REIDENBERG, M. M.: Unusual cause of theophylline toxicity. *N. Y. State J. Med.* 79: 1232–1234 (1979).
- GRYGIEL, J., BIRKETT, D. J.: Effect of age on patterns of theophylline metabolism. *Clin. Pharm. Ther.* 28: 456–462, 1980
- HELLIWELL, M., BERRY, D.: Theophylline poisoning in adults. *Brit. med. J.* 2: 1114 (1979).
- HOHNADDEL, D. C., GROVE, T. H., ALONZO, P.: A micro method for the ultraviolet spectrophotometric determination of theophylline. *J. Anal. Tox.* 2: 141–145 (1978).
- IBERTI, TH. J., HAMMOND, R. S.: Massive Oral Theophylline Poisoning, *South Med. J.* 71 (8), Aug. 78, S. 965–966
- JACOBS, M. H., SENIOR, R. M.: Theophylline toxicity due to impaired theophylline degradation. *Am. Rev. Resp. Dis.* 110: 342–345 (1974).
- JATLOW, P.: Ultraviolet spectrophotometry of theophylline in plasma in the presence of barbiturates. *Clin. Chem.* 21: 1518–1520 (1975).
- JENNE, J. W., WYZE, E., ROOD, F. S., MACDONALD, F. M.: Pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharm. Ther.* 13: 349–360 (1972).
- JENNE, J. W., NAGASAWA, H. T., THOMPSON, R. D.: Relationship of urinary metabolites of theophylline to serum theophylline levels. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 375–381 (1976).
- KADLEC, G. J., JARBOE, C. H., POLLARD, S. J., SUBLETT, J. L.: Acute theophylline intoxication. Biphasic first order diminution kinetics in a child. *Ann. Allergy* 41: 337–339 (1978).
- KOUP, J. R., HART, B. A.: Relationship between plasma and whole blood theophylline concentration in neonates. *J. Pediat.* 94: 320–321 (1979).
- LATINI, R., MILAN, It.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 13, No. 3, 203–207 (1978).
- LEVY, G., GIBSON, TH., P. u.a.: Hemodialysis Clearance of Theophylline. *JAMA*, April 14, 1977, Vol. 237, No. 14.
- LILLEHEI, J. P.: Aminophylline. Oral vs rectal administration. *J. Am. Med. Asso.* 205: 530–533 (1968).
- LOUGHNAN, P. M., MCNAMARA, J. M.: Paroxysmal supraventricular tachycardia during theophylline therapy in a premature infant. *J. Pediat.* 92: 1016–1018 (1978).
- MANNO, B. R., MANNO, J. E., HILMAN, B. C.: A direct injection HPLC procedure for the quantitation of theophylline in blood and saliva. *J. Anal. Tox.* 3: 81–86 (1979).
- MICELI, J. N., CLAY, B., FLEISCHMANN, L. E.: Pharmacokinetics of severe theophylline intoxication managed by peritoneal dialysis. *Dev. Pharm. Ther.* 1: 16–25 (1980).
- MITENKO, P. A., OGILVIE, R. I.: Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with observations on theophylline kinetics. *Clin. Pharm. Ther.* 13: 329–335 (1972).
- MITENKO, P. A., OGILVIE, R. I.: Rational intravenous doses of theophylline. *New Eng. J. Med.* 289: 600–603 (1973).
- OGIL, R. I.: Clinical Pharmacokinetics of Theophylline, *Clin. Pharmacokinetics* 3: 267–293 (1978).
- ORCUTT, J. J., KOZAK, P. P., Jr., GILMAN, S. A., CUMMINS, L. H.: Micro-scale method for theophylline in body fluids by reversed-phase, high-pressure liquid chromatography. *Clin. Chem.* 23: 599–601 (1977).
- PEAT, M. A., JENISON, T. A., CHINN, D. M.: Analysis of theophylline in serum and whole blood samples by high-pressure liquid chromatography. *J. Anal. Tox.* 1: 204–207 (1977).
- PENG, G. W., GADALLA, M. A. F., CHIOU, W. L.: High-performance liquid-chromatographic determination of theophylline in plasma. *Clin. Chem.* 24: 357–360 (1978).
- PIAPSKY, K. M., SITAR, D. S., RANGNO, R. E., OGILVIE, R. L.: Theophylline kinetics in acute pulmonary edema. *Clin. Pharm. Ther.* 21: 310–316 (1977).
- PRANSKEVICH, C. A., SWIHART, J. I., THOMA, J. J.: Serum theophylline determination by isothermal gas-liquid chromatography on 3% SP2250-DB. *J. Anal. Tox.* 2: 3–6 (1978).
- ROSE, C.: Theophylline toxicity. *West. J. Med.* 130: 466–467 (1979).
- ROSEN, J. P., DANISH, M., RAGNI, M. C.: Theophylline pharmacokinetics in the young infant. *Pediat.* 64: 248–251, 1979
- RUSSO, M. E.: Management of Theophylline Intoxication with Charcoal-column hemoperfusion. *New. England J. of Med.* 300 (1979), Hf. 1, 24–26.
- SCHACK, J. A., WAXLER, S. H.: An ultraviolet spectrophotometric method for the determination of theophylline and theobromine in blood and tissues. *J. Pharm. Exp. Ther.* 97: 283–291 (1949).
- SHERTER, C. DENEFRIO, J.: Comparative serum theophylline levels following the oral administration of Elixophyllin and Somophyllino-O, a new preparation of aminophylline. *Curr. Ther. Res.* 16: 239–242 (1974).
- SCHWERTNER, H. A., WALLACE, J. E., BLUM, K.: Improved ultraviolet spectrophotometry of serum theophylline. *Clin. Chem.* 24: 360–361 (1978).
- SCHWERTNER, H. A.: Analysis for underivatized theophylline by gas-chromatography on a silicone stationary phase, SP-2510-DA. *Clin. Chem.* 25: 212–214 (1979).
- SIMONS, F. E. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 18, No. 10, 472–76 (1978).
- SINTER, Ch., et al.: Inhibition of theophylline absorption by activated charcoal: *J. of Pediatrics* 94 (2) (1979), 314–317.

- STAIB, A.H., SCHUPPAN, D., LISSNER, R.: Pharmacokinetics and metabolism of theophylline in patients with liver disease. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox.* 18: 500–502 (1980).
- SOMOGUI, A., GUGLER, R.: *Fortschr. Med.* 28 Jg. (1980) Nr. 43, 1707–1710.
- TIN, A.A., SOMANI, S.M., BADA, H.S., KHANNA, N.N.: Caffeine, theophylline and theobromine determinations in serum, saliva and spinal fluid. *J. Anal. tox.* 3: 26–29 (1979).
- VINCENT, F.M.: Fatal theophylline induced seizures. *Postgrad. Med.* 63: 76–77 (1978).
- WEINBERGER, M.W., et al.: *J. Amer. med. Ass.* 235, 2110 (1976).
- WELLS, D.H., FERLAUTO, J.J.: Survival after massive aminophylline overdose in a premature infant. *Pediatr.* 64: 252–253 (1979).
- WINEK, C.L., BRICKER, J.D., COLLOM, W.D., FOCHTMAN, F.W.: Theophylline fatalities. *For. Sci. Int.* 15: 233–236, 1980
- WOO, O.F., KOUP, J.R., KRAEMER, M., ROBERTSON, W.O.: Acute intoxication with theophylline while on chronic therapy. *Vet. Hum. Tox.* 22 (suppl. 2): 48–51 (1980).
- ZENK, K.E.: *Drug Int. Clin. Pharm.* 12, No. 6, 336–40 (1978).
- ZWILLICH, C.W., SUTTON, F.D., Jr., NEFF, T.A.: Theophylline-induced seizures in adults. *Ann. Int. Med.* 82: 784–787, 1975