



# Natur-und GanzheitsMedizin

3/92 Wissenschaft und Praxis

## **Wirksamkeit von Pentoxifyllin und der hämatogenen Oxydationstherapie**

**Vergleichende Untersuchungen bei Patienten im  
Stadium IIb einer arteriellen Verschußkrankheit**

**G. Pöhlmann, W. Weichert, Z. Vigh und H. K. Breddin**

Dr. med. habil. G. Pöhlmann  
Abt. für Kardiologie und Angiologie der Klinik für Innere Medizin  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Erlanger Allee 101,  
0-6902 Jena-Lobeda

Mit freundlicher Empfehlung  
überreicht durch  
Eumatron GmbH, München

 **Schattauer**

G. Pöhlmann, W. Weichert,  
Z. Vigh und H. K. Breddin

Dr. med. habil. G. Pöhlmann  
Abt. für Kardiologie und Angiologie  
der Klinik für Innere Medizin der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Erlanger Allee 101  
O-6902 Jena-Lobeda

# Wirksamkeit von Pentoxifyllin und der hämatogenen Oxydationstherapie

Vergleichende Untersuchungen bei Patienten im  
Stadium IIb einer arteriellen Verschußkrankheit

Die hämatogene Oxydationstherapie (HOT), eine Behandlungsmethode, bei der kubit-venös entnommenes Blut mittels Sauerstoffaufschäumung mit ultravioletttem Licht ( $\lambda_{\text{max}} = 253,7 \text{ nm}$ ) bestrahlt und anschließend sofort wieder retransfundiert wird, wird in Deutschland seit mehr als 30 Jahren von vielen niedergelassenen Ärzten praktiziert. Die klinische Wirkung dieser Behandlung konnte aber bisher durch eine größere prospektive Studie nicht belegt werden.

Angeregt zu unseren Untersuchungen wurden wir unter anderem durch zahlreiche Literaturhinweise (4, 6, 8, 10) über positive Behandlungsergebnisse der Ultraviolettbestrahlung (UVB) des Eigenblutes, bei der das Blut mit gleicher Wellenlänge wie bei der HOT ohne Sauerstoffaufschäumung bestrahlt wird.

Die UVB des Eigenblutes wurde vorwiegend auf dem Gebiet der ehemaligen DDR, die HOT vorwiegend auf dem Gebiet der ehemaligen BRD angewandt. In der jetzt vorgestellten prospektiven Studie sollte die klinische Wirksamkeit des Verfahrens wahrscheinlich gemacht werden.

Als Design wählten wir eine Therapie-Vergleichsstudie mit der seit Jahren in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschußkrankheit anerkannten Arzneimittelsubstanz »Pentoxifyllin«. Es ging nicht darum, den Wirkmechanismus zu

## Zusammenfassung

Es wurde eine prospektive, offene Therapievergleichsstudie zwischen der hämatogenen Oxydationstherapie (HOT) und oraler Pentoxifyllingabe durchgeführt. An der Studie nahmen 38 Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit im Stadium IIb nach Fontaine teil. Die Patienten wurden per Zufall einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Primäres Zielkriterium war eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke um 50 Prozent. Durch die HOT konnte die schmerzfreie Gehstrecke um 124 Prozent, durch Pentoxifyllin um 48 Prozent verlängert werden. Die Plasmaviskosität wurde unter HOT um acht Prozent in den Normbereich gesenkt, in der Pentoxifyllin-Gruppe war hier keine Veränderung zu verzeichnen. Zum endgültigen Nachweis der klinischen Wirksamkeit der HOT wird eine weitere, plazebokontrollierte und doppelblind durchgeführte Studie vorgeschlagen.

*Schlüsselwörter:* Arterielle Verschußkrankheit, hämatogene Oxydationstherapie, Pentoxifyllin, Mikrozirkulation

## Summary:

A prospective open therapy comparison study was carried through to compare haematogenous oxidation therapy (HOT) and oral administration of pentoxifyllin. 38 patients suffering from arterial occlusive disease in stage IIb, according to Fontaine, took part in the study. The patients were randomly chosen for one of the two types of treatment. The primary comparative aim was an increase of the pain-free walking range by 50%. With HOT the pain-free walking range could be increased by 124%, with pentoxifyllin by 48%. Plasma viscosity was decreased to the normal range by 8% with HOT – with pentoxifyllin no change could be registered. For a final proof of the clinical efficiency of HOT further placebo controlled double-blind studies are suggested.

*Key words:* arterial occlusive disease, haematogenous oxidation therapy, pentoxifyllin, microcirculation.

untersuchen, der weiteren Studien vorbehalten bleibt. In die Studie wurden 38 Patienten mit peripherer

arterieller Verschußkrankheit im Stadium IIb (schmerzfreie Gehstrecke <150 m) nach Fontaine aufge-

nommen, die sich in der angiologischen Ambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main in der Zeit vom 01.04. bis 30.09.1990 vorstellten. Die Patienten befanden sich hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke und des klinischen Befundes mindestens sechs Wochen unter Steady-state-Bedingungen. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer HOT oder einer Behandlung mit Pentoxifyllin zugeteilt.

Als Zielkriterium der Studie wurde eine Gehstreckenverlängerung um mehr als 50 Prozent definiert. Nebenzieldaten waren eine Senkung der Plasmaviskosität >10 Prozent und eine Senkung des Fibrinogenspiegels >15 Prozent.

Die Patienten in der Pentoxifyllin-Gruppe erhielten fünf Wochen ambulante Behandlung mit 3 x 1 Drg. Trental 400®. Die HOT erfolgte drei Wochen lang mit je zwei Behandlungen pro Woche, dann folgten zwei Wochen mit je einer Behandlung.

Methode und Technik der HOT wurden von Seng (7) eingehend beschrieben.

Die noch arbeitsfähigen Patienten wurden mit einer Ausnahme während der fünföchigen Behandlung nicht arbeitsunfähig geschrieben, d. h. alle Patienten haben im Verlauf der Studie ihren Lebensrhythmus nicht wesentlich geändert.

Einschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten im Alter von 45 bis 85 Jahren mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadium II b nach Fontaine auf dem Boden einer Arteriosklerose
- Ultraschall-dopplerdruck an den Fußarterien <80 mmHg
- Symptom »Claudicatio intermittens« über mindestens sechs Wochen konstant

Als Ausschlußkriterien wurden festgelegt:

- akuter arterieller Gefäßverschluss
- Zustand nach Gefäßoperation bzw. PTA oder Sympathektomie bis 4 Wochen postoperativ
- Vorliegen von Kontraindikationen für eine HOT wie Lupus erythematodes, ANF-positive Kollagenose, Fotoallergie, subakute Entzündungsherde wie Appendizitis, Cholezystitis u. a., Hypermenorrhoe, Komedikation mit Vitamin A, C und E, Thrombozytenaggregationshemmer, Kortikosteroiden und vasoaktive Substanzen wie Naftidrofuryl, Pentoxifyllin u. a.

Abb. 1 zeigt die Kenndaten der Patientenkollektive. Vor, während und nach fünfwöchiger Therapie wurden untersucht:

- die kontrollierte Gehstrecke mittels Laufbandergometrie (10 Prozent Steigung, 3,6 km/h), S<sub>1</sub>: Schmerzbeginn, S<sub>2</sub>: Höhepunkt der Schmerzen
- elektronische-Oszillographie
- Ultraschall-dopplerdruck
- Plasmaviskosität (Gerät der Fa. Fresenius)
- spontane Thrombozytenaggregation (PAT III nach Breddin)

- Fibrinogen (Methode nach Clauss)
- Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten
- Gesamt-Cholesterin
- Triglyzeride
- pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>-Sättigung kapillar und aus der V. femoralis
- BSG
- Serumelektrophorese
- Gerinnungsfaktoren

Die Laborparameter einschließlich der Sauerstoffpartialdrücke sowie die kontrollierte Gehstrecke wurden vor, sowie einen Tag nach der sechsten HOT beziehungsweise einen Tag nach der achten HOT bestimmt. Die Diagnosesicherung »arterielle Verschlusskrankheit« erfolgte mittels i. v. DSA.

## Statistik

Nach Errechnung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen wurde mittels t-Test für gepaarte Stichproben bei Normalverteilung die Signifikanz der Veränderungen berechnet. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurden die Unterschiede als signifikant, für

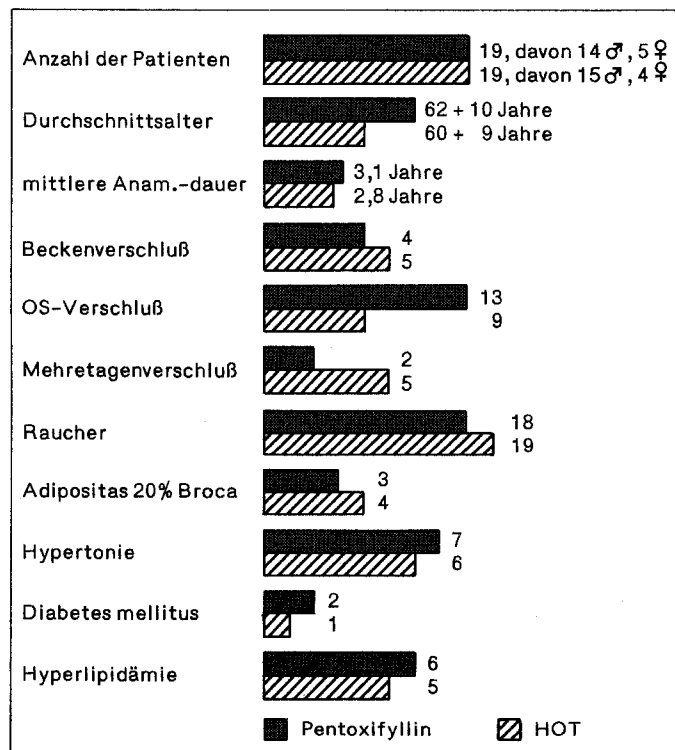


Abb. 1: Kenndaten der Patienten.

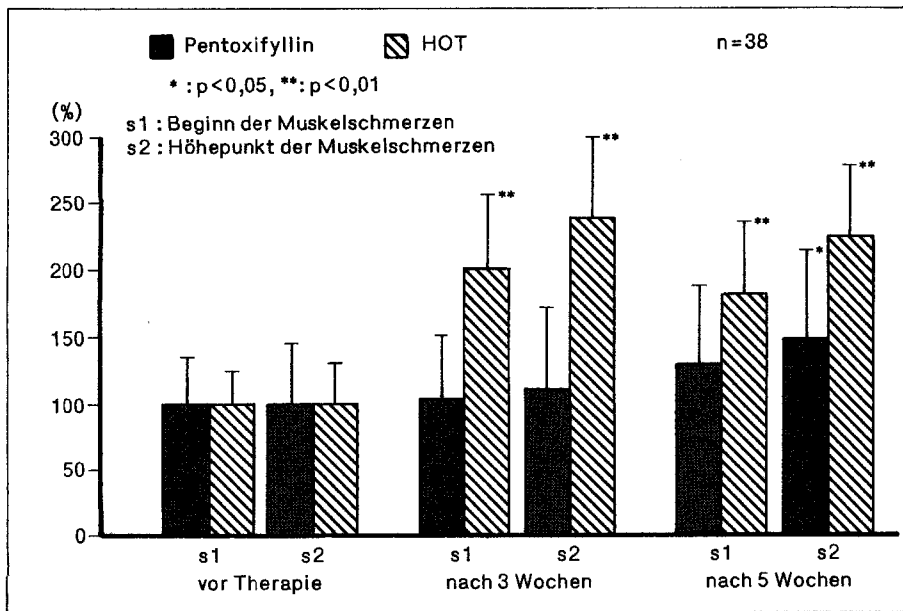


Abb. 2: Prozentuale Veränderung der schmerzfreien (s1) und maximalen (s2) Gehstrecke während der Behandlung mit HOT oder Pentoxifyllin.

p < 0,01 als hochsignifikant angegeben.

## Ergebnisse

### Gehstrecke

Während der fünfwoöchigen Behandlung nahm die schmerzfreie Gehstrecke in der Pentoxifyllin-Gruppe S<sub>1</sub> von 79 auf 103 m zu (Steigerung um 30 Prozent) und die maximale Gehstrecke S<sub>2</sub> von 112 auf 166 m zu (plus 48 Prozent). In der mit HOT behandelten Gruppe verbesserte sich S<sub>1</sub> von 60 auf 143 m (plus 138 Prozent) und S<sub>2</sub> von 92 auf 206 m (plus 124 Prozent) (s. Abb. 2).

### Ultraschall-dopplerquotient, Blutdruck

Der Ultraschall-dopplerquotient ändert sich in beiden Therapiegruppen während der fünfwoöchigen Behandlung nicht signifikant. Anders verhielt sich der am rechten Arm gemessene Blutdruck, der in der Pentoxifyllin-Gruppe gleich blieb, in der HOT-Gruppe sowohl systolisch als auch diastolisch signifikant abnahm (s. Tab. 1).

### Plasmaviskosität

Die Ausgangswerte beider Therapiegruppen lagen im pathologischen Bereich (größer 1,29 mPa. s). Pentoxifyllin ändert die Plasmaviskosität nicht, unter der HOT zeigte sich

		Pentoxifyllin		HOT	
		vor	n. 3 Wo.	vor	n. 3 Wo.
Q	x	0,60	0,61	0,67	0,71
	s	0,19	0,17	0,26	0,28
RR systol.	x	155	145	154	140*
	s	25	22	18	17
RR diastol.	x	78	80	87	81*
	s	18	7	8	3

\*: p < 0,05

Tab. 1: Ultraschall-Doppler-Quotient des erkrankten Beines und Blutdruckwerte vor und nach 3 Wochen Therapie (x + SD).

bereits nach der zweiten Woche, d. h. nach der vierten Behandlung ein signifikanter Abfall in den Normbereich (Abb. 3).

### BSG

Die BSG zeigte in beiden Gruppen ein völlig entgegengesetztes Verhalten. Unter Pentoxifyllingabe stieg die BSG sowohl in der ersten Stunde als auch in der zweiten Stunde kontinuierlich an. Unter der HOT nahm die BSG kontinuierlich ab. Wegen der erheblichen Streuung der Einzelwerte waren die Veränderungen aber nicht signifikant (s. Abb. 4).

### Sauerstoffpartialdruck, kapillär und V.femoralis

Abb. 5 und 6 zeigen die Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes vor und nach dreiwöchiger Therapie. In der HOT-Gruppe fand sich eine signifikante Zunahme der arteriovenösen Druckdifferenz nach drei Wochen Behandlung, was einer vermehrten Sauerstoffausschöpfung des Gewebes entsprechen kann.

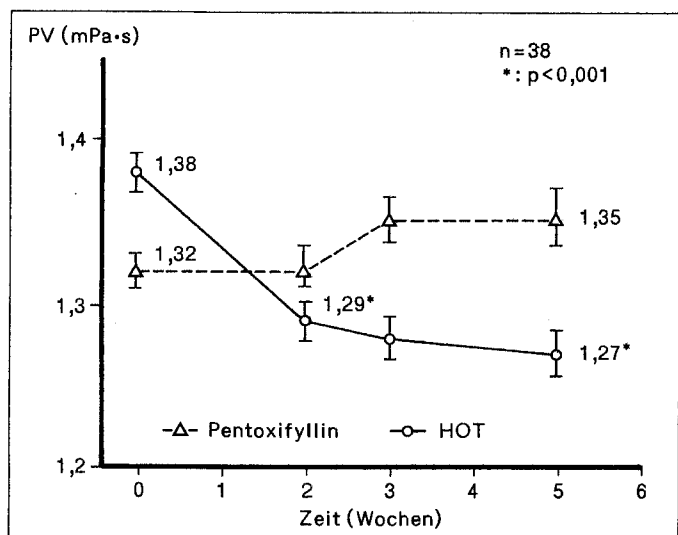
### Laborparameter

In Tab. 2 sind nur die Parameter aufgeführt, die sich während der Behandlung verändert haben.

In der mit HOT behandelten Patientengruppe nahm Fibrinogen um 14,5 Prozent, Cholesterin um 13,3 Prozent und Triglyzeride um 17,1 Prozent signifikant ab. Die Senkung von Faktor VIII und Faktor-VIII-assoziiertem Antigen um 8,4 Prozent bzw. 8,5 Prozent war statistisch nicht signifikant. Unter Pentoxifyllin-Therapie wurde keiner dieser Laborparameter verändert.

## Diskussion

Die UVB des Eigenblutes wird seit den zwanziger Jahren unseres Jahrhunderts in der medizinischen Literatur erwähnt. Seit den fünfziger beziehungsweise sechziger Jahren fand sie zunehmende Anwendung, und zwar auf dem Gebiet der ehemaligen BRD vorwiegend als HOT, auf dem Gebiet der ehemaligen DDR



**Abb. 3:** Veränderungen der Plasmaviskosität vor, während und nach Behandlung mit Pentoxifyllin oder HOT ( $\bar{x}$  + SD).

vorwiegend als UVB bei niedergelassenen Ärzten bzw. Fachärzten für Allgemeinmedizin.

Prospektive Studien, vor allem bei der Anwendung der UVB des Eigenblutes, zeigten bei der Behandlung von Patienten mit einer paVK eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke zwischen 100 bis 240 Prozent (3, 5, 8, 9). Für die HOT lagen ähnliche Studien bisher nicht vor.

Es schien daher angezeigt, eine prospektive Studie zur klinischen Wirksamkeit der HOT im Vergleich mit der seit Jahren auf dem Markt befindlichen Substanz »Pentoxifyllin« durchzuführen, da bei dieser Substanz ebenfalls Erhöhungen der schmerzfreien Gehstrecke von 40 (1) bis 170 Prozent (2) angegeben wurden und Pentoxifyllin zu den häufig angewandten Medikamenten bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit gehört.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine deutliche Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke in der mit HOT behandelten Patientengruppe, die bei  $S_1$  mit einer Zunahme um 108 Prozent und bei  $S_2$  um 76 Prozent bessere Ergebnisse erzielte als die mit Pentoxifyllin behandelten Patienten. Ein ähnliches Ergebnis hatten wir bereits bei früheren Untersuchungen in einem Vergleich von UVB des Eigenblutes mit einer Pentoxifyllin-Behandlung festgestellt (4).

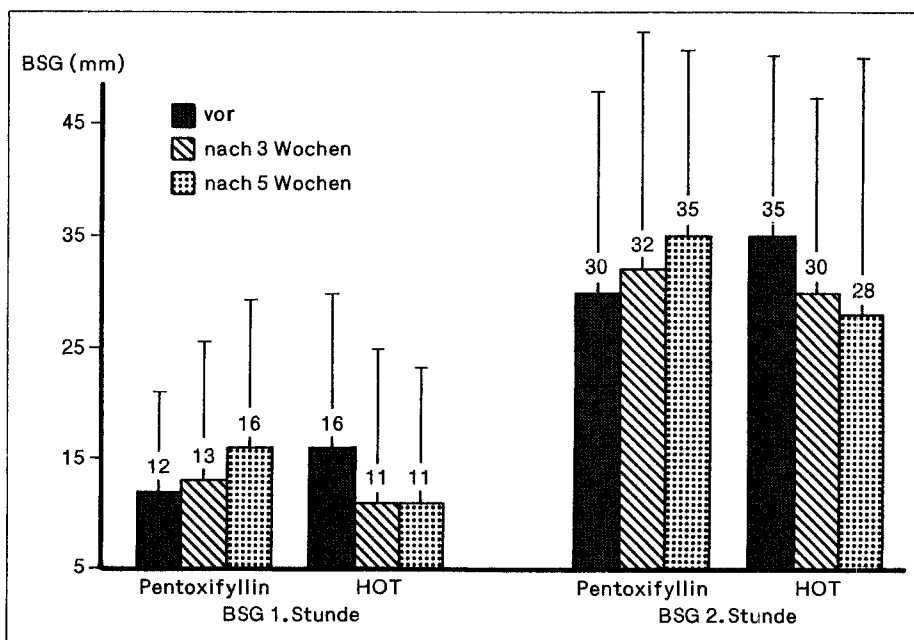
Bisher lagen über die HOT bei Patienten mit paVK nur Kasuistiken bzw. allgemeine Aussagen zur Verbesserung der Beschwerden vor. Die vorliegenden Ergebnisse machen erstmals eine Wirkung der HOT in einer prospektiven Studie wahrscheinlich.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei dieser Methode möglicherweise auch durch psychologische Faktoren gefördert wird. Aus diesem Grunde erscheint uns

entweder ein Vergleich zwischen Scheinbestrahlung mit HOT oder idealerweise eine doppelblinde Studie, in der auch der Kontrollierende nicht weiß, ob die Patienten mit HOT oder einer Scheinbestrahlung therapiert werden, notwendig und angezeigt, um die HOT zu objektivieren. Einschränkend muß jedoch festgestellt werden, daß die praktische Durchführung einer HOT – auch ohne eingeschalteter Quarzlampe – nie einer »reinen« Placebo-Behandlung entsprechen kann, da Blut, vorbeigeleitet an nichtphysiologischen Oberflächen (Glas, Metall, Plaste) immer eine physikalische Änderung zeigt.

Die bessere klinische Wirksamkeit der HOT gegenüber Pentoxifyllin geht mit Veränderungen einiger Laborparameter einher. Die signifikante Senkung des Fibrinogenspiegels sowie die Senkung von Cholesterin und Triglyzeriden erklärt wahrscheinlich die Senkung der Plasmaviskosität, die für die Mikrozirkulation eine wichtige Rolle spielt.

Durch verbesserte Mikrozirkulation und durch mögliche Senkung des peripheren Widerstandes könnten die beobachteten klinischen Effekte miterklärt werden.



**Abb. 4:** Veränderungen der BSG während Therapie bei 38 Patienten mit AVK ( $\bar{x}$  + SD).

		vor Therapie		n. 3 Wo.		n. 5 Wo.	
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Fibrinogen (mg/dl)	HOT	368 ± 86		337 ± 81		315* ± 65	
	Pento.	377 ± 83		380 ± 112		391 ± 99	
Fakt. VIII (%)	HOT	155 ± 89		148 ± 55		142 ± 52	
	Pento.	165 ± 52		172 ± 62		156 ± 38	
Fakt. VIII ass. Ag. (%)	HOT	177 ± 87		160 ± 52		162 ± 64	
	Pento.	176 ± 69		164 ± 58		174 ± 53	
Cholesterin (mg/dl)	HOT	265 ± 38		247 ± 399		230* ± 45	
	Pento.	259 ± 59		258 ± 49		254 ± 61	
Triglyzeride (mg/dl)	HOT	211 ± 45		194 ± 42		175* ± 41	
	Pento.	175 ± 83		175 ± 84		196 ± 136	

\*:  $p < 0,05$

Tab. 2: Veränderungen von Laborparametern bei Patienten mit AVK unter der Therapie mit Pentoxifyllin oder HOT ( $\bar{x} \pm SD$ ).

Vergleichsuntersuchungen zu diesen Parametern bei HOT liegen in der Literatur bisher nicht vor.

Während der Therapie mittels UVB des Eigenblutes, die, wie oben erwähnt, das Blut mit dem gleichen UV-Strahler bestrahlt, wurden in den letzten Jahren mehrfach Veränderungen entsprechend unseren jetzigen Ergebnissen gefunden (5, 6).

Die unter der HOT aufgetretene Senkung der BSG könnte für eine Senkung der Erythrozytenaggregationsneigung sprechen, dies sollte aber mit direkten Meßmethoden geprüft werden.

Der mittels Ultraschall Doppler gemessene Blutdruck an den Fußarterien zeigte bei beiden Therapiemethoden während und nach der Be-

handlung keine Veränderungen. Dies spricht dafür, daß die klinische Besserung nur durch »positive« Veränderungen in der Mikrozirkulation zu erklären sind.

#### LITERATUR

1. Accetto B. Benifical hemorheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline: Results of double blind study versus vasodilator-nylidrin. *Am Heart J* 1982; 103: 864.
2. Bollinger A, Frei Ch. Double blind study of pentoxifylline against placebo in patients with intermittent claudication. *Pharmatherapeutica* 1979; 1: 9, 557.
3. Kliche N. Fahrradergometrische Messungen an Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen nach ultravioletter Eigenblutbestrahlung. *Z. Physiother*, 1982; 34: 221-3.

4. Pöhlmann G. Vergleichende Untersuchungen zur Wirkungsweise und Wertigkeit unterschiedlicher Verfahren in der Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen. Therapiequantifizierung und -optimierung mit Hilfe neuer diagnostischer Methoden. *Habilitationschrift*, Jena 1985.
5. Pöhlmann G, et al. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Wirkung der Retransfusion von ultraviolettem Eigenblut bei Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit. *Z. ärztl. Fortbild.* 1987; 81: 121-5.
6. Scherf HR, et al. Serielle Infrarot- und UV-Ganzkörperbestrahlung sowie Schein- und UV-Bestrahlung venösen Eigenblutes bei peripherer arterieller Verschußkrankheit. *Z ges inn Med* 1989; 44: 201-7.
7. Seng G. Methode und Technik der HOT. In: Jacob Segal und Gunter Seng: Methoden der VV-Bestrahlung von Blut - HOT und VVB. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1990; 19-22.
8. Wiesner S, et al. Möglichkeiten zur Bestrahlung arterieller Verschußkrankheiten mit Ultraviolettbestrahlung des Blutes. *Z Altersforsch* 1978; 33: 397-9.
9. Wiesner S, et al. Die Anwendung der Ultraviolettbestrahlung des Blutes (UVB) bei arterieller Verschußkrankheit. *Z Physiother* 1975; 27: 437-41.
10. Zwiener U, Belgrad D. Objektivierung rheologisch-hämodynamischer und metabolischer Effekte der Ultraviolettbestrahlung venösen Eigenblutes bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen vom Typ II - IV nach Fontaine. *Z Ges inn Med* 1987; 42: 44-50.

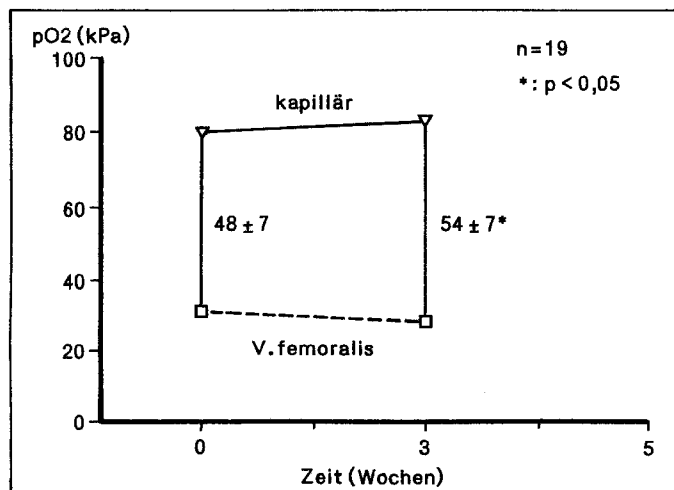


Abb. 5: Veränderungen der  $pO_2$ -Differenz unter der Behandlung mit HOT ( $\bar{x} \pm SD$ ).

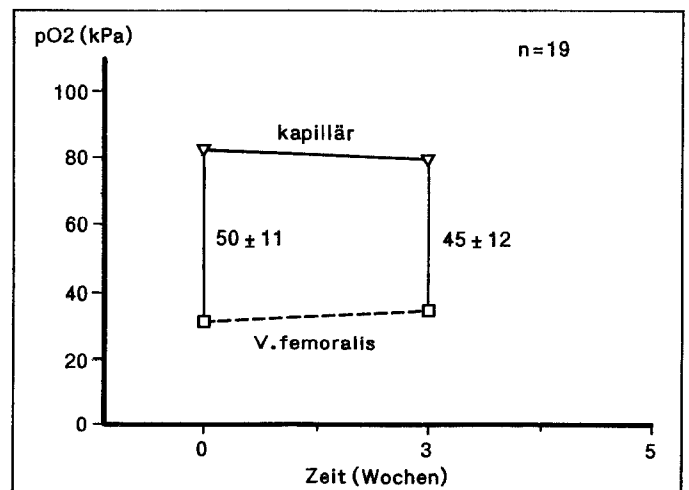


Abb. 6: Veränderung der  $pO_2$ -Differenz unter der Behandlung mit Pentoxifyllin ( $\bar{x} \pm SD$ ).