

» Ambulante low-dose Iloprost-Therapie des Raynaud-Syndroms*

J. Wohlrab, M. Fischer, W. C. Marsch

Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Zusammenfassung. Iloprost ist ein Prostazyklin-Derivat mit starker vasodilatatorischer und rheologischer Wirkung. Es wird zur Therapie okklusiver Gefäßerkrankungen wie der Thrombangiitis obliterans, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder im Rahmen von Heilversuchen bei der pulmonalen Hypertension oder beim Raynaud-Syndrom eingesetzt. Derzeit steht Iloprost lediglich für die parenterale Applikation zur Verfügung. Die ambulante Anwendung wird dadurch erheblich eingeschränkt. Die vorliegende Arbeit berichtet über erste Erfahrungen mit einem ambulanten Therapiekonzept an 7 Patientinnen mit primärem oder sekundärem Raynaud-Syndrom. Über 4 Wochen wurden an jedem Wochentag 25 µg Iloprost (max. 2,0 ng/kg KG/min) in 250 ml physiolog. NaCl-Lösung i. v. infundiert. Alle Patienten profitierten bei überwiegend guter Verträglichkeit von diesem Vorgehen. Gemäß unserer Erfahrung eignet sich diese Vorgehensweise bei sachgerechter Anwendung und sorgfältiger Patientenauswahl sowie -kontrolle für eine ambulante Therapie.

Low-dose Outpatient Iloprost Therapy of Raynaud's Syndrome. Iloprost is a prostacyclin derivative with strong vasodilative and rheological action. It is used for occlusive vascular diseases such as thromboangiitis obliterans, peripheral arterial occlusive disease or as experimental therapy by pulmonary hypertension or Raynaud's syndrome. At present Iloprost is merely available for parenteral application. This fact restricts its therapeutic use to out-patient application. The present paper reports on our first experience with 7 patients with primary or secondary Raynaud's syndrome on a therapeutic concept developed for outpatient application. For a period of 4 weeks 25 µg of Iloprost (2.0 ng/kg BW/min) was infused in 250 ml of physiological NaCl solution i. v. All patients profit from this proceeding by good tolerability. According to our experience, this methodology is appropriate for outpatient therapy if it is properly adhered to and applied with meticulous patient selection and control.

An einer Vielzahl von Erkrankungen wie der Thrombangiitis obliterans [1], der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [2,3] und der pulmonalen Hypertension [4] konnte die Wirksamkeit von Iloprost gezeigt werden. Insbesondere die hämodynamischen Effekte, die durch eine ausgeprägte Vasodilatation gekennzeichnet sind, machen diese Substanz grundsätzlich als Therapeutikum für alle Erkrankungen interessant, die mit einer primären oder sekundären Minderperfusion auf makro- und/oder mikrovaskulärer Ebene einhergehen. Die genauen Mechanismen dieser Wirkung sind bisher noch nicht endgültig geklärt. Fest steht, dass es sich um einen sehr komplexen Wirkmechanismus handelt, dem eine Einflussnahme auf das Thromboxan A₂ und PGI₂-Gleichgewicht und eine Änderung der vegetativen Innervation (antisympathikoton) zugrunde liegt. Darüber hinaus sind die Einflussnahme auf die Thrombozytenfunktion, eine fibrinolytische Aktivität und zytoprotektive Effekte nachgewiesen. Ob Iloprost zusätzlich auf den NO-Stoffwechsel in Form einer Aktivierung (eNOS) und/oder Induktion (iNOS) der NO-Synthase sowie einer über cGMP vermittelten Vasodilatation wirkt, ist derzeit noch unklar, aber eher unwahrscheinlich [5]. Unerwünschte Begleiterscheinungen treten dosisabhängig und bevorzugt bei höheren Dosierungen auf. Mit einer Inzidenz von > 10% werden Kopfschmerzen, Flush-artiges Gesichtserythem, Übelkeit, Erbrechen sowie lokalisierte Schmerzen in Kiefergelenk, Bein, Fuß, Schulter oder Nacken angegeben. Seltener finden sich Blutdruckabfall bzw. -anstieg, Tachykardie, Dyspnoe, Angina pectoris, abdominelle Schmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhöen, Schwindel, Unruhe, Müdigkeit, Verwirrtheit, Hyperhidrose, Parästhesien oder lokale Reaktionen an der Infusionsstelle [6].

Bei der Vielzahl der sich aus der vasoaktiven Potenz von Iloprost ableitenden potenziellen Indikationen ergeben sich auch dermatologisch-angiologisch relevante Anwendungsoptionen. Insbesondere liegen Erfahrungen bei der Behandlung der progressiven systemischen Sklerodermie [7], bei Akrozyanosen und dem primären oder sekundären Raynaud-Syndrom [8–10] vor.

Tab. 1 Behandeltes Patientengut mit primärem oder sekundärem Raynaud-Syndrom (W = weiblich; PSS = progressive systemische Sklerodermie; Häufigkeit von Raynaud-Attacken vor Therapie und bis 1 Monat Nachbeobachtung)

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	Erstmanifestation	Häufigkeit von Raynaud-Attacken pro Monat vor (nach) Therapie	Grund-Erkrankung
1	31	W	7,5 Jahre	3 (0)	–
2	24	W	3 Jahre	2 (0)	–
3	52	W	2 Jahre	2–5 (0)	PSS
4	51	W	3,5 Jahre	8–10 (1)	PSS
5	72	W	6 Jahre	1–2 (0)	CREST-Syndrom
6	48	W	5 Jahre	6–10 (2)	Sharp-Syndrom
7	57	W	1 Jahr	4 (0)	Sharp-Syndrom

Die routinemäßige Anwendung von Iloprost im ambulanten Bereich wird insbesondere wegen der bisher nicht verfügbaren peroralen Applikationsform und der unerwünschten Begleiterscheinungen behindert. Die vom Hersteller empfohlene Dosis wird mit 0,5–2,0 ng/kg KG/min über 6 h i. v. angegeben. Die DAWID Study Group [3] hat vergleichend 25, 50, 75 und 100 µg Iloprost-Tagesdosen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Fontaine IV) hinsichtlich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungsrate untersucht. Dabei konnte eine Dosisabhängigkeit der Begleiterscheinungen bei identischer Wirksamkeit nachgewiesen werden. Daraus wurde abgeleitet, dass auch niedrigere Tagesdosen eine ausreichende Wirksamkeit aufweisen.

Diesen Umständen Rechnung tragend, haben wir ein ambulant praktikierbares Konzept für die intravenöse Iloprost-Therapie erarbeitet, welches ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Begleiterscheinungen gewährleistet. Im Folgenden stellen wir unsere ersten klinischen Erfahrungen in der Durchführung dieser Therapie vor.

Material und Methoden

Im Zeitraum von August bis Dezember 1999 wurden in unserer Klinik insgesamt 7 Patientinnen mit einem primären oder sekundären Raynaud-Syndrom einem vierwöchigen Therapiezyklus mit Iloprost unterzogen (Tab. 1).

An jedem Wochentag (Montag–Freitag) infundierten wir ambulant 25 µg Iloprost in 250 ml physiolog. NaCl-Lösung i. v. über mindestens 2,5 h (maximal ca. 2,0 ng/kg KG/min). Die Steuerung der Geschwindigkeit der Infusion wurde den Patientinnen nach individuellem Befinden selbst überlassen, durfte jedoch den o. g. Zeitrahmen nicht unterschreiten. Die jeweiligen Einzelinfusionszeiten sowie das Spektrum der subjektiven Begleiterscheinungen während und 1 h nach der Infusion wurden in einem klinischen Score erfasst. Dieser wurde durch Befragung zum subjektiven Empfinden der Patientinnen unmittelbar nach der Infusion am Ende einer Therapiewoche erstellt.

Über 8 Wochen wurden mindestens 48 h nach einer Infusion im Abstand von 2 Wochen ab Therapiebeginn funktionelle Parameter der kutanen Mikrozirkulation (Videokapillarmikroskopie, Laser-Doppler-Fluxmetrie, transkutane Sauerstoffpartialdruck-Messung) bestimmt.

Ergebnisse

Alle Patientinnen berichteten nach vier Wochen Therapiedauer subjektiv über eine klinische Besserung ihrer ischämischen Beschwerden bei passabler Verträglichkeit, zeigten eine Erhöhung aller funktionellen Parameter der kutanen Mikrozirkulation (Videokapillarmikroskopie, Laser-Doppler-Fluxmetrie, transkutane Sauerstoffpartialdruck-Messung) [11] und wurden als Responder eingestuft.

In Abhängigkeit von der Iloprost-Dosis pro Zeiteinheit kam es in einigen Fällen zu Begleiterscheinungen, die auf vasodilatatorische Effekte zurückzuführen sind. Diese traten zu Beginn der Therapie und nach jeder Wochenendpause betont auf. Damit hat die Infusionsgeschwindigkeit einen ganz entscheidenden Einfluss auf das Begleiterscheinungsspektrum und die Schwere der auftretenden Beschwerden. In Tab. 2 sind die Häufigkeiten der jeweiligen Begleiterscheinungen wiedergegeben. Spätestens 1 h nach der Infusion gaben alle Patientinnen völliges subjektives Wohlbefinden an. Dabei war insbesondere für den Kopfschmerz ein adaptiver Effekt mit zunehmender Therapiedauer erkennbar. Gleiches gilt auch für die Verteilung der Beschwerden während einer Einzelinfusion. Hier zeigte sich ebenfalls am Anfang der Infusion ein Maximum der Beschwerden, so dass die Infusionsgeschwindigkeit gedrosselt wurde. In Tab. 3 ist die durchschnittliche Infusionsdauer für die jeweiligen Therapiewochen dargestellt.

Das Konzept der ambulanten Iloprost-Therapie fand große Akzeptanz bei den Patienten und konnte in der Mehrzahl der Fälle, in Abhängigkeit vom Berufsfeld, neben dem Arbeitsprozess (ggf. auch durch Arbeitszeitverschiebung) durchgeführt werden.

Diskussion

Das beschriebene ambulante Therapiekonzept mit Iloprost stellt eine Alternative zur stationären Anwendung dar. Es muss aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass lediglich ausgewählte Patienten für die ambulante Behandlung in Frage kommen. Patienten mit schweren Krankheitsbildern oder relevanten Begleiterscheinungen sollten, wie bisher üblich, stationär behandelt werden und gehören unter ganztägige ärztliche Aufsicht und Kontrolle. Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Begleiterscheinungen, wie Änderungen des arteriellen Mitteldruckes > 30%, Dyspnoe, Angina pectoris, Schwin-

Tab. 2 Häufigkeit der subjektiven unerwünschten Begleiterscheinungen vom Beginn bis 1 h nach Infusion im untersuchten Patientenkollektiv (n = 7; Iloprostdosis = 1,2–2,0 ng/kg KG/min)

Begleiterscheinungen	nach 1. Woche	nach 2. Woche	nach 3. Woche	nach 4. Woche
Flush	6	6	5	6
Kopfschmerzen	5	4	4	3
Nausea	1	2	2	2
Abdominalbeschwerden	1	1	0	2

Tab. 3 Durchschnittliche Infusionsdauer (25 µg Iloprost in 250 ml NaCl i.v.) bei Regulierung durch Patienten (n = 7; mindestens 2 h 30 min = ca. 2,0 ng/kg KG/min)

	nach 1. Woche	nach 2. Woche	nach 3. Woche	nach 4. Woche
durchschnittliche Infusionsdauer (gerundet)	3 h 45 min	3 h 00 min	2 h 45 min	2 h 30 min

del oder Tachykardie, sollte ebenso wie ein unkooperatives Patientenverhalten zum Abbruch bzw. Ablehnen einer ambulanten Iloprost-Anwendung führen. Eine Kontraindikation für die Iloprost-Anwendung allgemein besteht beim Vorliegen einer möglichen Blutungsquelle (z.B. gastroduodenale Ulzeration, intrakranielle Blutungsgefahr), einer schweren ischämischen Herzkrankheit (NYHA II–IV), von Herzrhythmusstörungen bzw. eines pulmonalen Stauungszustandes. Für die ambulante Anwendung sehen wir darüber hinaus das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie als relative Kontraindikation an. Grundsätzlich empfehlen wir deshalb die ambulante Applikation von Iloprost nur in die Hand eines fachlich und im Umgang mit der Wirksubstanz erfahrenen Arztes zu übertragen. Als Einstiegsdosierung der ambulanten Iloprost-Gabe empfehlen wir 1,2–1,4 ng/kg KG/min. Eine durchgehende Beaufsichtigung des Patienten während und bis 1 h nach der Infusion, halbstündige Kreislaufkontrollen sowie Bereitschaft zur qualifizierten Notversorgung sollten gewährleistet sein.

Die Tagesgesamtdosis von Iloprost sollte dem Erkrankungsbild und dem jeweiligen Schweregrad angepasst werden. Ob eine Dosierung von 25 µg/d über 4 Wochen ausreichend ist, hängt von vielen Faktoren ab und muss individuell entschieden werden. Wichtigstes Kriterium der Beurteilung ist dabei das klinische Beschwerde- und Erscheinungsbild. Ebenso sollte die Anzahl der Therapiezyklen nach dem klinischen Erfolg und empirischen Daten ausgerichtet werden und ist abhängig von der jeweiligen Erkrankung.

Die ambulante Therapie mit Iloprost birgt bei sachgerechter Anwendung und sorgfältiger Patientenauswahl sowie -kontrolle nach unserer Erfahrung ein kalkulierbares Risiko in sich. Empfehlenswert ist besondere Sorgfalt auf die Aufklärung des Patienten über die Wirkung und mögliche Begleiterscheinungen des Präparates zu legen und für die Therapiedauer eine prophylaktische Fahruntauglichkeit auszusprechen. So kann

ein ausgewähltes Patientengut von der ambulanten Iloprost-Therapie medizinisch sowie sozial profitieren und kostensparend behandelt werden.

Literatur

- European TAO Study Group. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 300–307
- Caspary L, Creutzig A, Alexander K. Intravenous infusion of iloprost in arterial occlusive disease: dose-dependent effects on skin microcirculation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 131–136
- DAWID Study Group. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. *VASA* 1998; 27: 15–19
- Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K. Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1671–1677
- Mazzone A, Cusa C, Bucci L, Vezzoli M, Ghio S, Buggia I, Regazzi MB, Fossati G, Mazzucchelli I, Gritti D. The effects of iloprost infusion on microcirculation is independent of nitric oxide metabolites and endothelin-1 in chronic peripheral ischaemia. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1–5
- Schering AG. Ilomedin® Produktbroschüre
- Riemekasten G, Jepsen H, Burmester GR, Hiepe F. Iloprostgabe über 21 Tage als wirksame Therapie bei der progressiven systemischen Sklerodermie – Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Z Rheumatol* 1998; 57: 118–124
- Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JJ, Ullman S, Madhok R, Smit AJ, Banga JD, Watson HR. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 952–960
- Thorley HI, Madhok R, Capell HA, Brouwer RM, Maddison PJ, Black CM, Englert H, Dormandy JA, Watson HR. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 800–804
- Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000953
- Arosio E, Sardina M, Prior M, De Marchi S, Zannoni M, Bianchini C. Clinical and circulatory effects of Iloprost either administered for 1 week or 4 weeks in patients with peripheral obstructive arterial disease at Leriche-Fontaine stage III. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2: 53–59

Dr. med. Johannes Wohlrab

Universitätsklinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Kromayer-Straße 5–6
06097 Halle

E-mail: johannes.wohrlab@medizin.uni-halle.de