

G. Riemekasten
und die Kommission
Pharmakotherapie der DGRh

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie des Raynaud-Syndroms und akraler Ulzerationen

I. Voraussetzungen für die Therapie

Ein Raynaud-Syndrom sollte dann behandelt werden, wenn es zu einer subjektiven Beeinträchtigung des Befindens führt, und insbesondere dann, wenn es neben der Verfärbung zu einem Taubheitsgefühl oder zu Missempfindungen oder Schmerzen kommt. Zeichen der mangelnden Durchblutung der Haut sind die Verdickung der Haut und eine Rissigkeit an den Fingern. Dies gilt vor allem für das sekundäre Raynaud-Syndrom, aber auch das primäre Raynaud-Syndrom kann in schweren Fällen zur Therapiebedürftigkeit führen. Die Behandlungsindikation richtet sich nach der Schwere der Symptome.

Akrale Ulzerationen beeinflussen nicht nur in starkem Maße die Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten, sie stellen häufig auch eine Infektionsquelle dar. Sie sollten in jedem Fall zusätzlich zur externen Wundversorgung behandelt werden.

Da Rauchen das Raynaud-Syndrom und seine Folgen verschlimmert, ist Nicht-Rauchen die erste Therapie! Medikamentöse Therapie sind dann erforderlich, wenn Wärmeapplikationen, fettende Salben zur Pflege der Haut und das weitgehende Vermeiden von längerfristigem Wasserkontakt (führt zur Austrocknung der Haut) nicht ausreichend wirksam sind.

II. Hintergrund

Dem Raynaud-Syndrom liegt eine Dysbalance mit dem Überwiegen gefäßverengender Einflüsse auf das Gefäßsystem zugrunde. Es wird angenommen, dass die Endothelzelle als Syntheseort der Prostazykline, Stickstoffoxide und von Endothelin-1 beim Raynaud-Syndrom primär geschädigt ist und in der Regulation des Gefäßtonus versagt. Im Rahmen von Kollagenosen initiiert das Raynaud-Syndrom eine Kaskade von pathogenetischen Faktoren, die zur Entzündung und Fibrose mit Obliteration von kleinen Gefäßen führt. Raynaud-Syndrom-assoziierte klinische Manifestationen wie Hautfibrose, akrale Ulzerationen, pulmonale Hypertonie, Mikroangiopathie des Herzens, Malnutrition und glomeruläre Funktionsstörungen der Niere beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sie können auch die Prognose bestimmen. Therapien, die die Regulation des Gefäßsystems beeinflussen, können diese klinischen Manifestationen teilweise verändern. Einige der Therapien, die auf die Endothelzelle wirken, scheinen zusätzlich eine Krankheits-modifizierende Wirkung zu besitzen.

III. Mittel und Dosierungen

Keine wesentliche Rolle bei der Behandlung des Raynaud-Syndroms spielen orale Nitrate, Ketanserin oder Aspirin so dass derzeit keine Empfehlung bezüglich dieser Präparate ausgesprochen werden kann. Die Studienlage bezüglich einer Therapie mit *Ginkgo biloba* ist zu gering als das eine positive Empfehlung gegeben werden kann. Pentoxiphyllin in einer Dosierung von 3×400 mg kann bei mildem bis mittelschwerem Raynaud-Syndrom eingesetzt [1] und mit anderen Medikamenten kombiniert werden, insbesondere, wenn

PD Dr. med. Gabriele Riemekasten (✉)
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie
und Klinische Immunologie
Charité
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin, Germany
Tel.: 030/4 50 61 30 17
Fax: 030/4 50 51 39 28
E-Mail: Gabriele.riemekasten@charite.de

kostenintensivere Medikamente geplant sind. Eine Wirkung auf akrale Ulzerationen ist nicht belegt, so dass diese Therapie dafür nicht empfohlen werden kann.

Bei mittelschwerem Raynaud-Syndrom können zunächst Kalzium-Antagonisten angewendet werden, allerdings sollte bedacht werden, dass eine Wirkung erst bei relativ hohen Dosen zu erwarten ist (z.B.: 360 mg Diltiazem oder 40 mg Nifedipin pro Tag). Außerdem ist bei Patienten mit einem sekundären Raynaud-Syndrom die Verträglichkeit von Kalzium-Antagonisten häufig reduziert. Es sprechen auch nicht alle Patienten auf diese Therapie an und eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zeigte nur einen moderaten Effekt auf das sekundäre Raynaud-Phänomen [2]. Alternativ können ACE-Hemmer angewandt werden, wobei am ehesten Captopril in einer Dosierung von 25 mg/Tag eingesetzt werden sollte [3]. ACE-Hemmer sind unbedingt zu empfehlen, wenn Zeichen einer Nierenbeteiligung vorliegen. Bei zusätzlichem Vorliegen eines Bluthochdrucks kann ebenfalls Prazosin empfohlen werden. Die Anwendung topischer Nitrate kann erwogen werden, insbesondere bei Gefahr einer Nekrosebildung.

In wenigen Fällen, insbesondere wenn die Patienten zusätzlich eine depressive Komponente besitzen oder generalisierte Schmerzen vorhanden sind, kann auch der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin hilfreich sein, allerdings basiert die Empfehlung nur auf die Ergebnisse einer Studie [4]. Die Kombination von Misoprostol (PGE-1) und Diclofenac (Arthotec®) kann ebenfalls erwogen werden, wenn zusätzlich ein schmerzstillender und antientzündlicher Effekt erzielt werden soll. Eine Wirkung der bisher genannten Medikamente auf akrale Ulzerationen ist nicht belegt.

Niedermolekulare Heparine beeinflussen das Raynaud-Syndrom [5], Studien bezüglich des Abheilens von Ulzerationen liegen nicht vor. Da die Beeinflussung der Blutgerinnung ein wichtiges Therapieprinzip bei der pulmonalen Hypertonie darstellt, kann eine begleitende Therapie in verzweifelten Fällen erwogen werden.

Die Studienlage zu Alprostadils (PGE₁, Prostavasin®) bezüglich der Behandlung des Raynaud-Syndroms Phänomens und begleitender akraler Ulzerationen ist ungenügend. Bei mittelschwerem bis schwerem Raynaud-Syndrom sollten deshalb intravenöse Prostacyclin-derivate (Iloprost, Ilomedin®) angewendet werden, wobei die Dosierung nach Verträglichkeit zwischen 0,5 und 2 ng/kgKG×min liegt. Die täglich empfohlene Infusionsdauer variiert zwischen 6–8 h, wobei in Abhängigkeit von der Schwere des Raynaud-Syndroms die Behandlung über 3–5 Tage, in Einzelfällen (drohende Nekrose, dekompensierter Verschluss von Fingergefäßen) auch länger

durchgeführt werden sollte. Bei akralen Ulzerationen haben sich bis zu 21-tägige Infusionen bewährt, eine weitere Verlängerung des Therapieintervalls um mehr als 4 Wochen bringt, was Erfahrungen mit der Thrombangiitis obliterans belegen, keinen weiteren Effekt mit sich. Günstig sind Wiederholungen des Therapiezyklus, wobei alle 3 Monate eine Therapie von 1–3 Tagen Dauer empfohlen werden kann. Die hohen Tageskosten von 50–100 Euro sollten bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Dieses Medikament ist in Deutschland nur für die Therapie der Thrombangiitis obliterans zugelassen und muss deshalb außerhalb der Indikation gegeben werden. Die Studienlage bezüglich der Heilung von akralen Ulzerationen und der Verbesserung des Raynaud-Syndroms ist mit einem Evidenzgrad A allerdings sehr gut [6].

Die Rolle von Bosentan, einem oralem Endothelin-Antagonisten, wird derzeit bezüglich der Wirkung auf das Raynaud-Syndrom geprüft. Die RAPID-I-Studie zeigte, dass mit diesem Medikament Fibrosemechanismen beeinflusst werden können und akrale Ulzerationen verhütet werden. Der Effekt war umso größer, je höher das Risiko für akrale Ulzerationen war. Sollte die Therapie mit Iloprost keinen ausreichenden Effekt besitzen oder andere Gründe vorliegen, sollte dieses Medikament in einer Dosierung von bis zu 2×125 mg eingesetzt werden. Auch hier sind die hohen medikamentösen Kosten (ca. 115 Euro je Tag) zu berücksichtigen, wobei es sich hier im Vergleich zum Iloprost um eine mehrere Monate dauernde Therapie handelt. Da das Medikament bisher in Deutschland nur für die Behandlung der pulmonalen Hypertonie zugelassen ist, muss eine Therapie bei den Krankenkassen vor Therapiebeginn beantragt werden. Zudem sollte, wie bei allen kostenintensiven Medikamenten, der individuelle Wirksamkeitsnachweis sorgfältig dokumentiert werden.

In sehr schweren Fällen von therapierefraktären akralen Ulzerationen kommt eine Therapie mit dem oral zu verabreichenden Sildenafil in Betracht [7]. Der Einsatz sollte möglichst im Rahmen von Studien erfolgen, wenn Iloprost und Bosentan entweder nicht vertragen wurden oder nicht ausreichend wirksam waren. Es wird empfohlen, die Möglichkeiten der Therapie individuell mit den Krankenkassen zu prüfen. Die Kosten der Therapie (10–60 Euro je Tag) sind im Vergleich zum Bosentan und Iloprost geringer. Möglicherweise werden in Zukunft Kombinationstherapien ähnlich wie bei der pulmonalen Hypertonie auch zur Behandlung von akralen Ulzerationen, angewendet. In Einzelfällen zeigten diese Therapien (z.B.: Iloprost plus Sildenafil) eine erstaunlich gute Wirksamkeit. Dies kann jedoch nur individuell erwogen werden, da Studien bezüglich solcher Kombinationstherapien bislang fehlen.

Literatur

1. Neirotti M, Longo F, Molaschi M, Macchione C, Pernigotti L (1987) Functional vascular disorders: treatment with pentoxifylline. *Angiology* 38:575–580
2. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE (2001) Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 44:1841–1847
3. Tosi S, Marchesoni A, Messina K, Bellintani C, Sironi G, Faravelli C (1987) Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res* 13:37–42
4. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, Black CM (2001) Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 40:1038–1043
5. Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM (2000) Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 18:499–502
6. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A (2000) Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Chochrane Database Syst Rev*:CD000953
7. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, Wehrauch J, Wassermann K, Erdmann E (2003) Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the raynaud phenomenon. *Ann Intern Med* 139:871–873