

Jahrgang 15	Nr. 17	14. September 1993
Iloprost (M. Beutler)		65
Ein Prostaglandinderivat, das bei schweren arteriellen Durchblutungsstörungen eventuell helfen kann. Dies hat vor allem eine Studie bei Thrombangiitis obliterans gezeigt. Bei arteriosklerotisch bedingten Durchblutungsstörungen ist die Wirkung des teuren Mittels weniger eindrucksvoll.		
Naltrexon (K. Tobler)		67
Ein praktisch reiner Opiatrezeptor-Antagonist, dessen Nutzen recht kontrovers beurteilt wird. Es sind wohl nur einzelne ehemals Opiatsüchtige, denen Naltrexon wirklich etwas bringt.		

Synopsis

Iloprost

M. Beutler

Iloprost (Iloprostin®) ist ein Prostaglandinderivat, das zur intravenösen Behandlung von fortgeschrittenen Stadien peripherer Durchblutungsstörungen empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Iloprost ist ein synthetisches Derivat von Epoprostenol (Prostacyclin, PGI₂). Im Vergleich zum körpereigenen Prostacyclin ist Iloprost chemisch stabiler und wird im Körper langsamer abgebaut. Diese Prostaglandine *hemmen die Thrombozytenaggregation* und *erweitern die arteriellen Gefäße*. Ausserdem hat Iloprost möglicherweise eine zytoprotektive Wirkung, deren Mechanismus aber bisher nicht eindeutig geklärt ist.¹

Pharmakokinetik

Bei oraler Verabreichung wird Iloprost rasch resorbiert. Infolge eines ausgeprägten präsystemischen Metabolismus wird das Medikament jedoch zu weniger als 20% biologisch verfügbar. Iloprost wird deshalb als *intravenöse Infusion* verabreicht. Die Gleichgewichtskonzentration im Plasma stellt sich etwa 10 bis 20 Minuten nach Beginn einer Infusion ein. Im therapeutischen Dosisbereich sind die Plasmaspiegel der pro Zeiteinheit zugeführten Dosis proportional. Iloprost wird vollständig metabolisiert und in dieser Form hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 20 bis 40 Minuten. Sie ist bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz verlängert.¹

Klinische Studien

Thrombangiitis obliterans

In der Schweiz gilt zur Zeit nur die seltene *Thrombangiitis obliterans (Morbus Buerger)* als anerkannte Indikation für Iloprost. Für diese entzündliche Verschlusskrankheit der kleinen Arterien und Venen, von der hauptsächlich männliche Raucher betroffen sind, stehen nur wenig therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung.

Die Wirksamkeit von Iloprost bei Thrombangiitis obliterans wurde in einer multizentrischen kontrollierten Studie bei 133 Patienten dokumentiert. Es handelte sich um Patienten mit anhaltend starkem, ischämisch bedingtem *Ruheschmerz*. Die meisten hatten auch Beinulzera. Behandelt wurde während vier Wochen mit Iloprost als Infusion (täglich während sechs Stunden 0,5 bis 2 ng/kg/min) oder mit *Acetylsalicylsäure* per os (100 mg/Tag). Parallel dazu wurde die notwendige Basistherapie durchgeführt (lokale Wundbehandlung, Antibiotika, Analgetika). Am Ende der Studie war der Ruheschmerz bei 63% der mit Iloprost und bei 28% der mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten markant zurückgegangen oder vollständig verschwunden. Bei 35% der mit Iloprost und bei 13% der mit Acetylsalicylsäure Behandelten war mehr als die Hälfte der Wundfläche abgeheilt. Gesamthaft wurde Iloprost bei 85% als befriedigend wirksam beurteilt, Acetylsalicylsäure bei 17%. Ein Teil der Patienten konnte fünf Monate nach Behandlungsende nachkontrolliert werden, wobei sich die vorteilhafte Wirkung von Iloprost bestätigte. Im Anschluss an die Therapie mussten bei den Patienten der Iloprostgruppe auch weniger Amputationen vorgenommen werden.²

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bei den vergleichsweise häufigen peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten infolge von *Arteriosklerose* oder *Diabetes* wurde Iloprost in mehreren Studien untersucht.

Dabei wurden vorwiegend Kranke ausgelesen, die eine kritische Bein-Ischämie hatten und bei denen die Möglichkeiten einer chirurgischen Revaskularisation ausgeschöpft waren. Die *kritische Bein-Ischämie* wird durch einen anhaltenden, analgetikabedürftigen Ruheschmerz und/oder Ulzera bei einem systolischen Druck von höchstens 50 mm Hg im Knöchelbereich definiert.³ Die Iloprost-Behandlung erfolgte in diesen Studien mit Infusionen wie in der oben beschriebenen Studie bei Thrombangiitis obliterans, während zwei bis vier Wochen.

Ein verhältnismässig *gutes Resultat* ergab sich in einer kontrollierten Studie bei 101 Personen mit chronischer arterieller Verschlusskrankheit, alle mit Ulzera, jedoch ohne Diabetes. Nach vierwöchiger Behandlung war in der Iloprostgruppe bei 61%, in der Placebogruppe aber nur bei 17% eine teilweise oder vollständige Abheilung der Ulzera festzustellen.⁴

Die Resultate anderer Studien sind *weniger eindrucksvoll*, wie das folgende Beispiel zeigt: In eine skandinavisch-polnische Studie wurden 103 Patienten (wovon etwa ein Drittel Diabetiker) mit ischämischen Beinulzera aufgenommen. Eine Iloprost-Behandlung während zwei Wochen ergab eine Besserung des Ulkus bei 41%, die Placebo-Behandlung bei 25% (ein nicht-signifikanter Unterschied). Die Patienten wurden während sechs Monaten nachkontrolliert: bei 50% der Placebo-Behandelten, aber auch bei 44% der Iloprost-Behandelten musste eine Amputation vorgenommen werden.⁵

Eine *Meta-Analyse* umfasst diese und andere placebokontrollierte Studien bei Kranken mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Stadien III und IV nach Fontaine). Sie zeigt Iloprost in bezug auf die *Ulkusheilung* (innerhalb der Behandlungszeit) und auf das *Amputationsrisiko* (innerhalb von sechs Monaten) einem Placebo signifikant überlegen. Auch die Schmerzen lassen sich besser beeinflussen (knapp signifikant). Zusammengefasst soll Iloprost etwa 50%, ein Placebo aber nur etwa 30% der Patienten Besserung bringen.⁶

In kleinen Studien ist Iloprost während einigen Tagen bis zwei Wochen auch bei früheren Stadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit *Claudicatio intermitens* verwendet worden; die Resultate sind aber bescheiden. Beim *Raynaud-Syndrom* infolge von Sklerodermie haben vorläufige Untersuchungen Hinweise auf einen möglichen Nutzen von Iloprost ergeben. Ob Personen mit *myokardialer Ischämie* von Iloprost profitieren oder im Gegenteil wegen eines «Steal»-Phänomens erhöhten Risiken ausgesetzt sind, ist noch nicht genügend untersucht.¹

Unerwünschte Wirkungen

Iloprost verursacht so häufige und so charakteristische Nebenwirkungen, dass es gar nicht «blind» verabreicht werden kann. Die vaskulären Auswirkungen sind eindeutig dosisabhängig, variieren individuell jedoch erheblich. Bei mehr als der Hälfte der Behandelten sind Gesichtsrötung («Flush») und Kopfschmerzen zu beobachten, bei 30 bis 40% Brechreiz, bei 15 bis 20% Erbrechen. Weitere häufige Symptome sind Bauchkrämpfe, Diarrhoe,

Schweissausbruch, Schmerzen in der betroffenen Extremität. An der Injektionsstelle treten nicht selten Rötung und Schmerzen auf. Seltener werden Schwäche, Müdigkeit, Parästhesien, Tachykardie, Arrhythmie, Blutdruckabfall oder -anstieg beobachtet. Die Symptome klingen im allgemeinen nach einer Dosisreduktion rasch ab. Einzelne Fälle von Atembeschwerden und – bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose – akutes Lungenödem und Herzinsuffizienz sind vorgekommen. Iloprost kann in höheren Dosen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Anfälle von Angina pectoris auslösen. In Einzelfällen ist *nach* Iloprostinfusionen eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes festgestellt worden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Iloprost (Ilomedin®) ist als 1-ml-Ampullen vorläufig zu 100 µg (ab 1994 zu 50 µg) erhältlich. Das Medikament wird als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalz- oder 5%iger Glukoselösung verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach der Verträglichkeit und beträgt 0,5 bis 2 ng/kg/min über 6 Stunden täglich, während 2 bis 4 Wochen. Bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz soll die initiale Infusionsrate halbiert werden. Da fetale Schäden auftreten könnten, ist Iloprost in der Schwangerschaft kontraindiziert. Auch bei schwerer koronarer Herzkrankheit oder manifester Herzinsuffizienz soll das Medikament nicht verwendet werden. Aus Sterilitätsgründen muss täglich eine neue Infusionslösung hergestellt werden. Eine Ampulle des (nicht-kassenzulässigen) Medikamentes kostet Fr. 224.90. Die Behandlung während 4 Wochen verursacht somit Kosten von rund 6300 Franken.

Kommentar

Die bisherigen Erfahrungen mit Iloprost bestätigen grundsätzlich, dass sich mit Prostaglandinderivaten bei arteriellen Durchblutungsstörungen eine Besserung erreichen lässt. Dies gilt besonders für die eine Studie, in der das Medikament bei Morbus Buerger zu klinisch relevanten Fortschritten in bezug auf Ruheschmerz, Wundheilung und Amputationsrisiko führte. Es sind aber noch sehr viele Fragen offen. So weiss man z.B. nicht, ob sich Amputationen für eine längere Zeitspanne als sechs Monate vermeiden lassen und ob allenfalls eine weitere Infusions-Serie helfen könnte. Die bisher vorliegenden Studien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (infolge Arteriosklerose, Diabetes) haben gesamthaft keinen brillanten Nutzen ergeben. Angesichts des hohen Preises und der noch unklaren Langzeitwirkung ist eine Behandlung mit Iloprost nur dann zu erwägen, wenn für eine kritische Bein-Ischämie keine andere sinnvolle Behandlungswahl zur Verfügung steht.

Literatur

- 1 Grant SM, Goa KL. Drugs 1992; 43: 889-924
- 2 Fiessinger JN, Schäfer M. Lancet 1990; 335: 555-7
- 3 European Working Group on Critical Leg Ischemia. Circulation 1991; 84 (Suppl 4): IV-1-IV-26
- 4 Diehm C et al. Deutsch Med Wochenschr 1989; 114: 783-8
- 5 Norgren L et al. Eur J Vasc Surg 1990; 4: 463-7
- 6 Dormandy J. Thérapie 1991; 46: 319-22

Naltrexon

K. Tobler

Naltrexon ist ein oraler Opiatantagonist, der nach dem vollständigen Entzug zur langfristigen medikamentösen Behandlung ehemals Opiatabhängiger empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Die chemische Struktur von Naltrexon gleicht derjenigen von Naloxon (Narcan®). Naltrexon ist ein kompetitiver Opiatrezeptor-Antagonist. Die Substanz hat fast *nur* antagonistische Wirkungen und lindert das Verlangen nach Opiaten nicht. Die antagonistische Wirkung kann durch sehr hohe Opiatdosen überwunden werden.

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Naltrexon rasch und praktisch vollständig resorbiert. 80 bis 95% einer Dosis unterliegen in der Leber einer präsystemischen Metabolisierung («first-pass»). Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa einer Stunde erreicht. Die klinisch relevante Halbwertszeit beträgt etwa 9 Stunden. Da die Ausscheidung anschliessend stark verlangsamt erfolgt, beträgt die terminale Halbwertszeit rund 96 Stunden. Naltrexon wird in der Leber überwiegend zu β -Naltrexol (6 β -Hydroxynaltrexon) reduziert. Dieser Metabolit ist wesentlich weniger antagonistisch aktiv als Naltrexon, erreicht aber viel höhere Plasmakonzentrationen. Es wird deshalb angenommen, dass auch β -Naltrexol zur Wirkung beiträgt. Maximale Plasmaspiegel von β -Naltrexol finden sich nach 2 Stunden; die Halbwertszeit beträgt etwa 13 Stunden. Die Ausscheidung von Naltrexon erfolgt überwiegend in Form von Metaboliten über Urin (60 bis 70%) und Stuhl (2 bis 3%).^{1,2}

Klinische Studien

Behandlung ehemals Opiatabhängiger

Der grösste Teil der klinischen Erfahrung mit Naltrexon, das schon in den 70er Jahren erstmals klinisch geprüft wurde und in den USA schon seit über fünf Jahren erhältlich ist, stammt aus offenen Studien. Die Resultate dieser Studien sind widersprüchlich. Dies beruht mindestens teilweise darauf, dass schon drei bis sechs Wochen nach Beginn einer Naltrexontherapie die Studienteilnehmerzahl jeweils auf 20 bis höchstens 60% geschrumpft ist.¹ Entsprechend erbrachten auch die wenigen *Doppelblindstudien*, in denen in der Regel mit 350 mg Naltrexon pro Woche behandelt wurde, wenig eindeutige Resultate:

Für eine multizentrische Doppelblindstudie wurden 735 Männer ausgewählt. Diese rekrutierten sich aus Opiatabhängigen kurz nach dem Entzug, Personen aus Methadon-

substitutionsprogrammen sowie aus ehemals Opiatabhängigen (aus dem Gefängnis Entlassene bzw. Personen aus drogenfreien therapeutischen Programmen). 543 Männer stiegen bereits vor Beginn der Studie wieder aus. Die restlichen 192 sollten während neun Monaten mit *Naltrexonsirup* oder *Placebo* behandelt werden. Mit Naltrexon Behandelte blieben durchschnittlich länger in der Studie, litten weniger oft unter einem starken Verlangen nach Heroin und hatten weniger positive Urinproben auf Opiate als mit Placebo Behandelte. Der Missbrauch von Barbituraten oder Amphetaminen war in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Zwischen den beiden Gruppen ergab sich jedoch *kein statistischer Unterschied*. Nur sieben Personen der Naltrexongruppe und sechs Personen der Placebogruppe blieben bis zum geplanten Ende in der Studie; je fünf davon gehörten zur Gruppe der ehemals Opiatabhängigen.³

In einer sechsmonatigen Doppelblindstudie bei 50 Personen mit intravenösem Heroinabusus blieben die mit *Placebo* Behandelten durchschnittlich länger in der Studie; nur vier Personen (14%) der Naltrexongruppe und acht Personen (36%) der Placebogruppe blieben sechs Monate in der Studie. In der Naltrexongruppe wurden mehr opiatpositive Urinproben, in der Placebogruppe mehr cocainpositive Urinproben gefunden. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren *statistisch nicht signifikant*.⁴

Eine zweimonatige Studie bei 31 Opiatabhängigen zeigte ebenfalls *keine statistisch signifikanten Unterschiede*: In der Naltrexongruppe (15 Personen) beteiligten sich neun Personen bis zum Ende an der Studie; acht Personen blieben während einem Jahr opiatfrei. Von den 16 Personen der Placebogruppe beteiligten sich acht Personen bis zum Ende an der Studie, sechs blieben während einem Jahr opiatfrei.⁵

Die Gründe für den relativen Misserfolg von Naltrexon sind einer genaueren Analyse unterzogen worden: Eine wesentliche Schwierigkeit ist der Umstand, dass die meisten ehemals Abhängigen nicht über längere Zeit zur Einnahme eines Medikamentes zu motivieren sind, das (im Gegensatz zu Methadon) *völlig frei von Opiatwirkungen* ist. Problematisch gestaltet sich auch der Start der Naltrexonbehandlung: wenn jemand nicht wirklich zuverlässig entwöhnt ist (was z.B. nach Methadon mindestens 10 Tage dauert), treten unter Naltrexon akute *Entzugssymptome* auf. In manchen Fällen mag auch der hohe Preis der Behandlung die Compliance negativ beeinflussen. Schliesslich ist zu bedenken, dass sich – im Gegensatz zu einer Antabusbehandlung von Alkoholikern – aus der Interaktion von Opiaten mit Naltrexon keine unangenehme, sondern einfach gar keine Reaktion ergibt.⁶

Der Erfolg einer Naltrexontherapie kann durch *stützende Massnahmen* erhöht werden, beispielsweise durch eine gleichzeitige psychotherapeutische Begleitung oder durch den Einbezug der Familie in den Rehabilitationsprozess. Bessere Resultate wurden auch bei motivierten Personen erzielt: höhere Angestellte, Ärzte und Angehörige der

Pflegeberufe, denen der Verlust ihrer beruflichen und psychosozialen Stellung drohte, erreichten in offenen Studien vergleichsweise häufig Opiatfreiheit.^{7,8} Auch bei Süchtigen, denen eine Gefängnisstrafe droht, lässt sich häufiger ein Erfolg erreichen.^{1,2}

Andere Indikationen

In zwei 12wöchigen Doppelblindstudien bei 97 bzw. 70 Personen mit *Alkoholabusus* traten bei den mit Naltrexon Behandelten weniger Rückfälle auf.^{9,10}

Da im Tierversuch ein Einfluss endogener Endorphine auf die Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden konnte, wurde Naltrexon auch bei Adipositas, Bulimie, Anorexia nervosa und Prader-Willi-Syndrom geprüft. Die Resultate dieser (kleinen) Studien sind widersprüchlich und erlauben nicht, auf einen eindeutigen Nutzen von Naltrexon zu schliessen.¹¹

Naltrexon ist ausserdem in Einzelfällen autistischen Kindern und schizophrenen Erwachsenen gegeben worden und soll sich vorteilhaft ausgewirkt haben.¹

Unerwünschte Wirkungen

Naltrexon verursacht vor allem dann Probleme, wenn die behandelte Person nicht vollständig von Opiaten entwöhnt ist. In diesen Fällen treten mehr oder weniger stark ausgeprägte Entzugssymptome auf. Im übrigen werden unter Naltrexon nicht selten gastrointestinale Symptome (Brechreiz, Erbrechen) und zentralnervöse Störungen (Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depression, Angst, Dysphorie, Appetitlosigkeit) beobachtet. Diese Symptome lassen sich allerdings kaum gegen leichte Entzugssymptome abgrenzen. Vereinzelt treten Exantheme auf. Naltrexon kann – besonders in hohen Dosen – zu einem reversiblen *Anstieg der Leberenzyme* führen und scheint somit ein hepatotoxisches Potential aufzuweisen.^{1,2}

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Naltrexon (Nemexin®) ist als Tabletten zu 50 mg Naltrexonhydrochlorid (entsprechend 45,2 mg Naltrexon) erhältlich. Es ist nicht kassenzulässig. Die übliche Dosis beträgt 350 mg Naltrexonhydrochlorid pro Woche (z.B. 100 mg am Montag und Mittwoch und 150 mg am Freitag). Vor Beginn einer Behandlung mit Naltrexon muss ein opiatfreies Intervall von mindestens 7 Tagen, bei Methadon von mindestens 10 Tagen gewährleistet sein. Dies soll mit Urinproben und einem Naloxon-Test geprüft werden. Am besten wird initial eine Dosis von nur 25 mg Naltrexonhydrochlorid verabreicht und der Patient während einer Stunde auf Entzugssymptome beobachtet. Treten keine Entzugssymptome auf, kann die restliche Dosis gegeben werden.

Kontraindiziert ist Naltrexon bei Opiatabhängigen vor und während dem Entzug und selbstverständlich auch bei Personen, die aus medizinischen Gründen Opiate benötigen. Auch eine Hepatitis und eine schwere Leberinsuffizienz sind Kontraindikationen.

Personen, die mit Naltrexon behandelt werden, sollten einen Ausweis auf sich tragen, der auf diese Behandlung hinweist. Die Behandelten müssen ausdrücklich auf die Gefahr hoher Opiatdosen (wegen verstärkter und verlängerter Atemdepression) hingewiesen werden.

Eine einmonatige Behandlung mit Naltrexon kostet 208 Franken.

Kommentar

*Naltrexon verhindert die psychotropen Wirkungen üblicher Opiatdosen. Das Medikament selbst ist praktisch frei von opiatähnlichen oder anderen Wirkungen auf das Zentralnervensystem. Deshalb sind wohl auch die Chancen, dass ehemals Opiatabhängige langfristig Naltrexon nehmen, verhältnismässig klein. Die Resultate klinischer Studien sind jedenfalls recht widersprüchlich. Obwohl somit sein Nutzen nicht über alle Zweifel erhaben ist, sollte die Option «Naltrexon» wohl nicht grundsätzlich abgelehnt werden. Dabei muss man sich bewusst sein, dass Naltrexon **nicht eine Behandlung der Sucht** darstellt, sondern eines der verschiedenen Hilfsmittel bei der psychosozialen Rehabilitation ehemals Süchtiger. Die Verabreichung von Naltrexon kann z.B. bei folgenden Personen in Frage kommen: Junge Leute, die nur ganz kurzfristig Heroin missbraucht haben; entwöhnte Personen, die aus dem Gefängnis entlassen werden; Personen, die ein Methadonprogramm erfolgreich abgeschlossen haben. Bei schlecht motivierten Leuten lohnt sich die kostspielige Naltrexonbehandlung nicht.*

Literatur

- 1 Gonzalez JP, Brogden RN. *Drugs* 1988; 35: 192-213
- 2 Crabtree BL. *Clin Pharm* 1984; 3: 273-80
- 3 Hollister LE et al. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 335-40
- 4 San L et al. *Br J Addict* 1991; 86: 983-90
- 5 Lerner A et al. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1992; 29: 36-43
- 6 Ginzburg HM, MacDonald MG. *Med Toxicol* 1987; 2: 83-92
- 7 Ling W, Wesson DR. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 46-8
- 8 Washon AM et al. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1984; 4: 89-96
- 9 Volpicelli JR et al. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876-80
- 10 O'Malley SS et al. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 881-7
- 11 de Zwaan M, Mitchell JE. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 1060-72

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Katharina Tobler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.