

Peter Reinhard
Dr.med.

Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Prüfung der Wirksamkeit eines stabilen Prostazyklin-Analogons bei Patienten mit fortgeschrittener arterieller Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus

Geboren am 02.02.1960 in München
Reifeprüfung am 19.06.1979 in Schwäbisch Gmünd
Studiengang der Fachrichtung Humanmedizin vom SS 1980 bis SS 1986
Physikum am 24.08.1982 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 07.11.1986 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. C. Diehm

In der vorliegenden Arbeit wurde die therapeutische Wirksamkeit des Prostazyklin-Analogons Iloprost bei Diabetikern mit nicht rekonstruierbarer peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Fontaine-Stadium IV überprüft. Die Studie war als randomisierte, plazebokontrollierte, multizentrische Doppelblind-Untersuchung angelegt. Es wurden insgesamt 109 Patienten in die Studie aufgenommen. Das an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg betreute Teil-Kollektiv war mit 17 Patienten neben zwei Zentren mit 18 Patienten das umfangreichste. An 28 aufeinanderfolgenden Tagen wurde das Prostazyklin-Analogon Iloprost intravenös in einer Dosierung zwischen 0,5 und 2,0 ng/kg/min über täglich sechs Stunden infundiert. Alle Patienten wurden aus Gründen der optimalen klinischen Versorgung sowie engmaschiger Überwachung stationär behandelt.

Entsprechend einem festgelegten Zeitablaufschema erfolgten regelmäßige klinisch-angiologische sowie apparative Verlaufsbeurteilungen, Laborbestimmungen, EKG-Ableitungen und ophthalmoskopische Untersuchungen. Als Responderkriterium wurde eine flächenhafte oder totale Abheilung der größten Ulzeration/Nekrose, die mit Hilfe planimetrischer Größenbestimmung und qualitativer Beurteilung erfolgte, angesetzt.

Das lokale Schmerzverhalten an der Gewebsläsion sowie der Analgetikabedarf wurde dokumentiert und analysiert.

Zur Erfassung hämodynamischer Veränderungen erfolgte eine tägliche engmaschige Kontrolle der Pulsfrequenz und des systemischen Blutdrucks vor, während und nach der Infusion. Eine pedale Ultraschall-Dopplersonographie wurde in 14-tägigen Abständen für eine Verlaufsbeurteilung durchgeführt.

Sicherheit und Toleranz der Behandlung wurden zusätzlich durch die Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen erhöht.

Die Ergebnisse der Studie sind wie folgt:

1. Der Unterschied in den Responderraten der beiden Behandlungsgruppen war mit einer Differenz von 37,5 % statistisch signifikant. Die Responderraten im Heidelberger Kollektiv korrelieren gut mit den Ergebnissen aus der Gesamt-Studie. In beiden Kollektiven zeigte sich bereits in der dritten Behandlungswoche ein signifikanter Unterschied.
2. Die Reduktion der Tage mit lokalem Schmerz am Ulkus pro Woche, wie sie in der Gesamt-Studie erfolgte, war in dem Heidelberger Kollektiv nicht gegeben. Allerdings reduzierte sich der Analgetikabedarf, so daß von einer Rückläufigkeit der Schmerzintensität auszugehen ist.
3. Häodynamisch waren in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe keine tendenziellen oder singulären auf die Prüfsubstanz zu beziehenden Veränderungen zu beobachten. Dopplersonographisch erfaßbare Einflüsse auf die pedale Durchblutungssituation der betroffenen Extremität waren nicht nachweisbar.
4. Die häufigsten unerwünschten Begleiterscheinungen waren Kopfschmerz und Flush. Seltener kam es zu gastrointestinalen Beschwerden, wie Übelkeit und Erbrechen. Diese waren durch eine Dosisreduktion gut einflußbar. Die Toleranz gegenüber den applizierten Iloprost Dosen scheint bei Diabetikern etwas niedriger zu sein.
5. Eine retrospektive Diversifizierung der verschiedenen Läsionstypen bei Diabetes mellitus deutet mit Ausnahme einer tendenziell schlechteren Wirksamkeit bei Patienten mit einer Makroangiopathie und pedalen Druckwerten < 70 mmHg auf keine bevorzugte Indikationsgruppe.
6. Eine Beeinträchtigung der Einstellung des Diabetes mellitus sowie der Antidiabetika-medikation wurde nicht beobachtet.

Mit der vorliegenden Studie konnte erstmals die Effektivität der Behandlung von inoperablen Zuständen der peripheren arteriellen Verschußkrankheit im Stadium Fontaine IV bei Diabetes mellitus mit einer Prostazyklin-Analogen nachgewiesen werden. Trotz einer auch in anderen klinischen Untersuchungen gefundenen geringeren Wirksamkeit als bei obliterierender Arteriosklerose wurde ein Therapieerfolg erzielt. Die aktuell sich abzeichnende Entwicklung von oral aktiven Prostazyklin-Derivaten läßt auf eine zunehmende Praktikabilität dieses neuen therapeutischen Ansatzes hoffen.