

LAVORO ORIGINALE

Tollerabilità, sicurezza ed efficacia del trattamento infusivo con Iloprost senza pompa peristaltica in pazienti affetti da sclerosi sistemica

Tolerability, safety and efficacy of Iloprost infusion without peristaltic pump in systemic sclerosis

M. Arreghini, P. Prudente, W. Maglione, C. Arnoldi, S. Tosi, A. Marchesoni

Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto Ortopedico G. Pini e Cattedra di Reumatologia dell'Università degli Studi di Milano.
Direttore: Prof. Flavio Fantini

SUMMARY

Objective. *To evaluate safety, tolerability and efficacy on Raynaud's phenomenon (Rp) of iloprost infusion without peristaltic pump in patients with systemic sclerosis (SSc).*

Patients and methods. *The inclusion criteria were diagnosis of SSc, age between 18 and 65 years, presence of Rp, and absence of any contraindication to the use of iloprost. The treatment was carried out in a day hospital setting and consisted first of 5 consecutive days of iloprost infusion (from an initial dose of 1.0 ng/Kg/min up to 2 ng/kg/min), and then of 2 days of infusions at the maximum possible dose every 45 days for one year. All of the adverse events were carefully recorded and the changes in the Rp were measured by a 5 grade scale (worsened, unmodified, slightly improved, very improved, disappeared).*

Results. *Thirty-eight SSc patients (all females), mean age 49 years (range 18.5-65), disease duration 1.5 years (range 0.5-10.8) were enrolled in the study. During the first cycle of therapy, 14 adverse events occurred in 11 (28.9%) patients and during the next cycles, 3 adverse events were seen in 3 (7.9%) patients. In all of the cases they were mild and transient. Rp was considered very improved in 15 (39.5%) patients, slightly improved in 13 (34.2%), unmodified in 8 (21%) and worse in 2 (5.2%).*

Discussion. *In this study intravenous iloprost without peristaltic pump proved to be safe, well tolerated, and as effective as traditional infusion through peristaltic pump in improving Rp in patients with SSc.*

Reumatismo, 2001; 53(2):140-144

INTRODUZIONE

Iloprost, un potente analogo chimicamente stabile della prostaciclina I₂, svolge un ruolo fondamentale nel trattamento di molti disturbi vascolari di tipo ischemico, compresi la tromboangiite obliterante (1), l'arteriopatia periferica occlusiva (2), il fenomeno di Raynaud (fR) (3), la sclerosi sistemica (ScS) (4) e l'ipertensione polmonare (5). Sono stati evidenziati numerosi effetti farmacologici di questa sostanza che spiegano la sua capacità di migliorare il microcircolo. Tra questi sono noti la vasodilatazione, l'inibizione piastrinica, il

blocco della migrazione leucocitaria, la riduzione dell'espressione di alcune molecole d'adesione, la fibrinolisi e la protezione del danno endoteliale (6-8).

L'efficacia di iloprost nel migliorare le lesioni trofiche cutanee dell'fR, sia primitivo che secondario a ScS, è oramai ampiamente documentata. La sua notevole capacità di migliorare la perfusione tissutale ha reso questo farmaco essenziale anche per il trattamento di base dell'ScS, malattia che riconosce nel danno dell'endotelio del microcircolo e nell'ischemia, due dei meccanismi patogenetici più importanti (9, 10). L'impiego di iloprost nel trattamento dell'ScS è stato infatti ufficialmente riconosciuto dal Sistema Sanitario Nazionale.

Lo schema consigliato di somministrazione di questo farmaco è l'infusione endovenosa tramite pompa peristaltica. Tale infusione viene praticata a ci-

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Arreghini, Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milano, Tel. 0258296415, Fax 02588318176

cli di varia durata che vengono ripetuti ogni 6-10 settimane, poiché è stato dimostrato che l'effetto del trattamento persiste per diverse settimane (11). L'impiego della pompa garantisce una velocità di infusione molto ben controllata, e serve quindi a prevenire seri effetti collaterali da vasodilatazione improvvisa ed eccessiva. Questa modalità di trattamento rappresenta però un limite evidente all'impiego di tale farmaco, richiedendo attrezzature costose ed ospitalizzazione. L'infusione tramite un semplice deflussore consentirebbe un impiego meno costoso, più facilmente praticabile in regime di day hospital e di fatto possibile in un numero maggiore di pazienti. In questo studio abbiamo valutato in prima istanza la sicurezza e la tollerabilità del trattamento infusivo endovenoso con ilprost senza l'ausilio di pompa peristaltica in pazienti affetti da fR secondario a ScS e ricoverati in regime di day hospital. Inoltre, al fine di avere un quadro globale sull'effettiva utilità di questo approccio terapeutico, abbiamo anche voluto misurarne l'efficacia sull'fR.

PAZIENTI E METODI

Sono stati inclusi nello studio 38 pazienti, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, affetti da ScS secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (12) e con frequenti e gravi attacchi di fR. Non sono stati ammessi allo studio i pazienti con le seguenti caratteristiche: gravidanza o allattamento in corso, fumatori, in terapia estroprogestinica, affetti da ulcera peptica in fase attiva, con una storia di traumi recenti e in generale a rischio di emorragie, con malattie vascolari cerebrali o cardiache, con storia di infarto miocardico nei sei mesi precedenti, con scompenso cardiaco acuto e cronico, aritmici, ipertesi, con insufficienza renale o epatica anche lievi e con nota ipersensibilità ad ilprost. Prima di entrare nello studio tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accertamenti mirati a valutare la presenza di qualcuna delle condizioni sovraesposte, in particolare venivano eseguiti una visita cardiologica ed un elettrocardiogramma. Durante il ciclo infusivo ciascun paziente proseguiva la terapia che già assumeva e non era consentito l'uso di nuovi farmaci con l'eccezione di quelli eventualmente necessari per controllare gli effetti collaterali. Veniva inoltre chiesto il consenso informato del paziente.

I pazienti inclusi nello studio sono stati ricoverati in regime di day hospital dove sono stati sottopo-

sti a trattamento con ilprost tramite infusione endovenosa. Lo schema terapeutico prevedeva un primo ciclo della durata di 5 giorni, durante il quale si partiva da un dosaggio iniziale di 1 ng/kg/minuto che veniva aumentato giornalmente fino ad arrivare al dosaggio massimo di 2 ng/kg/minuto. Più precisamente, in prima e in seconda giornata la dose era di 1 ng/kg/minuto, in terza giornata di 1.5 ng/kg/minuto, in quarta e in quinta giornata di 2 ng/kg/minuto. In caso di comparsa di effetti collaterali il dosaggio veniva riportato al precedente valore. Il farmaco veniva diluito in soluzione fisiologica di 250 ml e somministrato in infusione endovenosa continua per un periodo di 6 ore. Al primo ciclo di 5 giorni seguivano trattamenti successivi della durata di due giorni ripetuti ogni 45 giorni alla dose massima tollerata (non superiore a 2 ng/kg/minuto). Il periodo globale di osservazione è stato di un anno a decorrere dal primo ciclo.

Somministrazione tramite deflussore

Per la somministrazione di ilprost abbiamo utilizzato un apparato tubulare per soluzioni perfusionali con un regolatore di flusso per soluzioni I.V. (Euroset, Eurospital, Trieste, Italia). L'apparato tubulare comprendeva un regolatore di deflusso del tubo, un gocciolatore, un perforatore per flaconi, un cono di supporto. Il regolatore di flusso era dotato di una scala di taratura in ml/ora e comprendeva un supporto di connessione ed un cono luer-lock maschio da collegare al dispositivo di venipuntura. Il sistema, posto in vicinanza del paziente, permetteva la somministrazione della soluzione di ilprost assicurando, tramite una corretta impostazione della velocità di infusione, un dosaggio di 1-2 ng/kg/minuto. La velocità del flusso erogato con dispositivi di regolazione per gravità può tuttavia essere influenzata da diversi fattori tra i quali la pressione venosa del paziente. Personale infermieristico era quindi sempre presente durante l'infusione sia per controllare la situazione clinica di ciascun paziente che per contare le gocce/minuto durante i primi cinque minuti e successivamente ogni ora. Il sistema veniva regolato alzando o abbassando il flacone oppure ruotando il tamburo, fino ad ottenere la velocità di infusione desiderata.

Sicurezza e tollerabilità

Per valutare la sicurezza e la tollerabilità del nostro schema terapeutico abbiamo considerato la comparsa di qualsiasi disturbo, sia in corso di infusione che nelle ore seguenti, durante il primo ciclo te-

rapeutico e quelli successivi. Sono stati monitorati i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica prima, durante e al termine di ogni ciclo di infusioni. Abbiamo inoltre considerato i provvedimenti terapeutici intrapresi in base alla severità e frequenza degli effetti collaterali e classificati come segue: sospensione definitiva del farmaco, sospensione temporanea (ossia interruzione dell'infusione di quella giornata e ripresa del trattamento il giorno successivo), riduzione della velocità fino al miglioramento del sintomo e di conseguenza aumento del tempo totale di infusione fino ad un massimo di 8 ore, aggiunta di un farmaco sintomatico (ad es. antiemetici, analgesici).

Efficacia

Per valutare l'efficacia dello schema terapeutico sull'fR ciascun paziente compilava un diario nelle due settimane precedenti all'inizio del primo ciclo infusivo segnalando la severità (lieve, moderata, grave) di ciascun attacco di fR. La stessa procedura veniva attuata dal paziente nelle sei settimane intercorrenti tra un ciclo infusivo e l'altro. La valutazione della risposta clinica prevedeva l'analisi dei diari dei pazienti e sulla base di questa analisi l'fR veniva considerato peggiorato, immutato, leggermente migliorato, molto migliorato, scomparso.

RISULTATI

I 38 pazienti valutati erano tutti di sesso femminile, avevano un'età media di 49 anni (limiti 18,5-65)

e una durata media (ES) di malattia di 1,5 anni (0,5) (limiti 0,5-10,8). Nella tabella I sono riportati gli effetti collaterali registrati durante il trattamento infusivo sia durante il primo ciclo che in quelli successivi.

Globalmente eventi avversi sono stati osservati in 11 pazienti (28,9%) nel corso del primo ciclo e in 3 casi (7,9%) durante tutti i cicli successivi. Nessun effetto collaterale è stato riferito dai pazienti nelle ore e nei giorni seguenti le infusioni. I provvedimenti adottati per il trattamento degli effetti collaterali sono descritti nella tabella II. Durante il primo ciclo l'impiego di farmaci sintomatici si è limitato alla somministrazione di antiemetici in 4 casi e all'uso di sostanze topiche a base di eparina in un paziente con lieve flebite in sede di infusione. Durante i cicli successivi sono stati impiegati analgesici per il trattamento della cefalea in due pazienti.

Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento sull'fR, è stato evidenziato che prima dell'inizio del trattamento il sintomo era lieve in 2 pazienti (5,2%), moderato in 25 pazienti (65,8%), grave in 11 pazienti (29%). Al termine di un anno di terapia il sintomo era lieve in 6 pazienti (15,8%), moderato in 27 pazienti (71,1%) e grave in 5 pazienti (13,1%); questa differenza non era comunque statisticamente significativa (test del chi-quadrato). Complessivamente si registrava un peggioramento dell'fR in 2 pazienti (5,2%), una persistenza senza variazioni in 8 pazienti (21%), un leggero miglioramento in 13 pazienti (34,2%) e un netto miglioramento in 15 pazienti (39,5%).

Tabella I - Effetti collaterali registrati durante il trattamento infusivo con iloprost in 38 pazienti con ScS.

| <i>Effetti collaterali</i> | <i>1° ciclo</i> | <i>Cicli seguenti</i> |
|---|-------------------|-----------------------|
| <i>Nausea</i> | 5.3 % (n. 2 pz.) | 0 % |
| <i>Vomito</i> | 5.3 % (n. 2 pz.) | 0 % |
| <i>Ipotensione sintomatica</i> | 2.6 % (n. 1 pz.) | 0 % |
| <i>Cefalea</i> | 18.4 % (n. 7 pz.) | 7.9 % (n. 3 pz.) |
| <i>Rash cutaneo</i> | 2.6 % (n. 1 pz.) | 0% |
| <i>Altri (flebite in sede di infusione)</i> | 2.6 % (n. 1 pz.) | 0% |

Tabella II - Provvedimenti terapeutici adottati per la presenza di effetti collaterali.

| <i>Provvedimenti terapeutici</i> | <i>1° ciclo</i> | <i>Cicli seguenti</i> |
|----------------------------------|------------------|-----------------------|
| <i>Sospensione definitiva</i> | 0 % | 0 % |
| <i>Sospensione temporanea</i> | 5.3 % (n.2 pz.) | 0 % |
| <i>Riduzione dose</i> | 13.2 % (n.5 pz.) | 2.6 % (n.1 pz.) |
| <i>Farmaco sintomatico</i> | 13.2 % (n.5 pz.) | 5.3 % (n.2 pz.) |

DISCUSSIONE

L'obiettivo primario di questo studio era quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione endovenosa di iloprost tramite deflussore semplice con misuratore di gocce in regime ambulatoriale in pazienti affetti da ScS. Le spiccate capacità vasodilatative di questa sostanza ed il conseguente rischio di eventi avversi hanno finora portato ad una somministrazione molto prudente, costituita da infusione endovenosa con micropompa peristaltica in regime di ricovero ospedaliero. I costi ed i disagi di questa modalità di impiego, uniti alla scarsità di eventi avversi gravi riportati, hanno indotto a verificare la praticabilità di tecniche di somministrazione più semplici. I risultati di questo studio indicano che la terapia con iloprost tramite deflussore semplice è sicura e ben tollerata. Anche se nel corso del primo ciclo di infusione sono stati registrati effetti collaterali nel 28,9% dei pazienti, non sono stati mai osservati eventi avversi gravi e i disturbi sono stati sempre di lieve entità. Nessun effetto collaterale è stato riferito nelle ore o giorni successivi alla terapia. Il trattamento non è stato infatti sospeso in nessuno dei pazienti ed una riduzione o mancato aumento del dosaggio si è verificato solo nel 13,2% e nel 2,6% dei casi, rispettivamente nel primo ciclo e in quelli successivi. Il maggior numero di effetti collaterali si è verificato durante il primo ciclo e prima di raggiungere il dosaggio massimo. Questo è probabilmente da imputare alla ricerca della velocità di infusione più adatta per ogni singolo paziente. Una volta individuata tale velocità i pazienti mostravano una buona tolleranza al farmaco anche alla velocità massima di 2 ng/kg/min, ad eccezione di un unico caso in cui non è stato possibile superare i 1,5 ng/kg/min. Il dosaggio totale è stato comunque raggiunto pro-

lungando il tempo di somministrazione fino ad 8 ore. L'effetto collaterale di gran lunga più frequente è stato la cefalea (18,4%), mentre il disturbo più temibile, ossia l'ipotensione, si è verificata in un solo paziente (2,7%) durante il primo ciclo. Tali disturbi sono stati di lieve entità e sono sempre regrediti alla fine dell'infusione. L'impiego di farmaci specifici per il trattamento degli effetti collaterali è stato limitato agli antiemetici (4 pazienti durante il primo ciclo), a sostanze topiche anti-flebitiche (1 caso durante il primo ciclo) ed a analgesici per la cefalea (2 pazienti durante i cicli successivi al primo).

L'efficacia di questa modalità di trattamento con iloprost in questo gruppo di pazienti con ScS è stata valutata sulla gravità dell'fR. Complessivamente è stato evidenziato un suo miglioramento nella grande maggioranza (73,7%) dei pazienti e nel 39,5% questo miglioramento era definito cospicuo. Una discreta percentuale di pazienti (21%) non riferiva alcuna diminuzione della gravità del disturbo vascolare e in pochi casi (5,2%) si aveva un peggioramento. Dopo questo tipo di trattamento con iloprost soltanto il 13,1% dei pazienti riferiva un'fR grave, mentre prima della terapia la percentuale era del 29%, differenza peraltro non statisticamente significativa. L'efficacia di iloprost sull'fR riscontrata in questo studio è comunque sovrapponibile a quella riportata in altri lavori (4, 13).

In definitiva, la somministrazione endovenosa di iloprost tramite deflussore semplice con misuratore di gocce in regime ambulatoriale in pazienti affetti da ScS appare sicura, ben tollerata ed efficace sull'fR almeno quanto quella tradizionale in regime di ricovero con pompa peristaltica. Quest'ultima modalità andrebbe quindi riservata ai casi in cui per motivi personali, patologie associate o modalità organizzative non è possibile un trattamento in regime ambulatoriale di day hospital.

RIASSUNTO

Lo scopo dello studio è stato quello di evidenziare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento infusivo venoso con iloprost tramite deflussore semplice in pazienti affetti da sclerosi sistemica (ScS). Sono stati valutati 38 pazienti di sesso femminile trattati con un primo ciclo di 5 giorni e cicli successivi di 2 giorni per un anno alla dose massima di 2 ng/kg/minuto. Questo schema si è dimostrato sicuro e ben tollerato (bassa percentuale di effetti collaterali nessuno dei quali grave), efficace (miglioramento del fenomeno di Raynaud in circa il 40% dei pazienti) e quindi gestibile in regime ambulatoriale.

Parole chiave: Iloprost, sclerodermia, fenomeno di Raynaud.

Key words: Iloprost, scleroderma, Raynaud's phenomenon.

BIBLIOGRAFIA

1. Hildebrand M. Pharmacokinetics and tolerability of oral iloprost in thromboangiitis obliterans patients. *Eur J Clin Pharm* 1997; 53: 51-6.
2. Staben P, Albring M. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: An open study in 900 patients. *Prostagl Leuc Essent Fatty Acids* 1995; 54: 327-33.
3. Kyle MV, Belcher G, Hazleman BL. Placebo controlled study showing therapeutic benefit of iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1992; 19: 1403-6.
4. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous Iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
5. De La Mata J, Gomez-Sanchez MA, Aranzana M, Gomez-Reino JJ. Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1528-33.
6. Keller J, Kaltenecker A, Schricker KT, Neidhart B, Hornstein OP. Inhibition of platelet aggregation by a new stable prostacyclin introduced in therapy of patients with progressive scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1985; 277: 323-5.
7. Mazzone A, Mazzucchelli I, Fossati G, Gritti D, Girola S, Canale C, et al. Iloprost effects on phagocytes in patients suffering from ischemic diseases: In vivo evidence for down-regulation of alpha M beta 2 integrin. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 860-6.
8. Ylitalo P, Kaukinen S, Seppala E, Nurmi AK, Pessi T, Kraus T, et al. Pharmacological effects of iloprost (ZK 36 374), a stable prostacyclin analogue, in man. *Biomed Biochim Acta* 1984; 42: 399-402.
9. Norton WL, Nardo JM. Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1970; 73: 317-24.
10. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980; 59: 393-408.
11. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19:1407-14.
12. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
13. Cerù S, Pancera P, Sansone S, Sfondrini G, Codella G, De Sandre G, et al. Effects of five-day versus one-day infusion of iloprost on the peripheral microcirculation in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum* 1997; 15: 381-5.