

# Das Raynaud-Phänomen

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF  
MEDICINE

**Das Raynaud-Phänomen ist ein durchaus häufiges Leiden, das aber oft lediglich eine Überzeichnung der normalen Reaktion auf Kälte ist. Sorgfältige Anamnese und Untersuchung lassen primäre und sekundäre Genese oft ohne grosse Zusatzuntersuchungen auseinander halten.**

Das Raynaud-Phänomen ist charakterisiert durch ischämische Attacken, die zunächst an einem oder mehreren Fingern auftreten und sich rasch auf alle Finger beider Hände ausdehnen. Auslöser sind kalte Temperaturen oder emotionaler Stress. Während des Anfalls erscheinen die Finger blass oder blau, mit klarer proximaler Grenze. Das Geschehen endet jeweils mit einer raschen Wiederdurchblutung mit Hautrötung. Bei über 80 Prozent der Raynaud-Patienten, die ein Internist abklärt, handelt es sich um nicht mehr als eine Überreibung der physiologischen Antwort auf kalte Temperaturen. Hinter der Symptomatik kann sich aber auch eine ernsthafte Grunderkrankung verstecken. Diese gilt es daher immer durch sorgfältige Anamnese und Untersuchung auszuschliessen.

Um die Diagnose Raynaud-Phänomen zu stellen, müssen rezidivierende, symmetrische Attacken anamnestisch zu erheben sein. Ein Provokationstest mit eiskaltem Wasser ist nicht notwendig.

Dann stellt sich zunächst immer die Frage, ob ein primäres Raynaud-Phänomen ohne eruierbare Ursache oder eine sekundäre Form im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung, eines Krebsleidens, einer hormonellen Störung oder Blutdyskrasie (Kälteagglutinine, Kryoglobulinämie, Kryofibrinogenämie) vorliegt. Das primäre Raynaud-Phänomen tritt im Allgemeinen früh auf (median mit 14 Jahren, nur 27% der Fälle ab dem 40. Lebensjahr). Zudem hat die Mehrheit keine schweren Attacken, und bei einem Viertel besteht eine familiäre Belastung mit Raynaud-Phänomen. Zunächst erfolgt die Abgrenzung aufgrund der Klinik. Die Kriterien, die für ein primäres Raynaud-Phänomen sprechen, zeigt *Tabelle 1*. Die Anamnese soll immer nach potenziell kausalen oder aggravierenden Faktoren suchen. Dies können Medikamente und Drogen sein (Chemotherapeutika, Interferon, Nikotin, Narkotika, Sympathomimetika, Ciclosporin, Kokain, Polyvinylchlorid, Ergotamine, Clonidin). Auch eine berufliche chronische Vibrationsexposition der Handgelenke und Hände (Presslufthammer) kann ein Raynaud-Phänomen verursachen. Ferner kann eine neuropathische Schädigung, zum Beispiel beim Karpaltunnelsyndrom, kann Fingerischämien begünstigen. Aktiv zu erfragen sind Hinweise auf systemische Erkrankungen (Myalgien, Gelenksbeschwerden, Gewichtsverlust, Atembeschwerden etc.).

Bei der körperlichen Untersuchung ist auf Gewebnekrosen, Ulzerationen oder Gangrän zu achten, die auf eine kritische distale Durchblutungsstörung hinweisen.

Als sehr nützlich gilt die Begutachtung der Nagelfalzkapillaren. Bietet sich hier bei Untersuchung unter dem Stereomikroskop oder mit dem Ophthalmoskop (10–40 Dioptrien) ein ungestörtes, regelmässiges Bild der Kapillarschlingen, ist dies ein Befund, der zusammen mit weiteren fehlenden Hinweisen auf eine sekundäre Genese stark für ein primäres Raynaud-Phänomen spricht. Dann sind weitergehende, aufwändige Laboruntersuchungen, etwa die Suche nach antinukleären Antikörpern, krankheitsspezifischen Autoantikörpern, Rheumafaktor oder Komplementbestimmungen, nicht notwendig.

Bei Patienten mit der Diagnose primäres Raynaud-Phänomen, die innert der folgenden zwei Jahre keine weiteren Krankheitszeichen oder verdächtige Laborbefunde

Tabelle 1:  
**Kriterien für die Diagnose eines primären Raynaud-Phänomens**

- vasospastische Attacken, hervorgerufen durch Kälte oder emotionalen Stress
- symmetrisch an beiden Händen
- keine Nekrose oder Gangrän
- keine anamnestischen Hinweise oder körperlichen Befunde, die auf eine andere Ursache hindeuten
- normale Nagelfalzkapillaren
- normale Blutsenkungsreaktion (BSR)
- negative serologische Befunde, insbesondere negative Tests auf antinukleäre Antikörper

## Das Raynaud-Phänomen

Tabelle 2: **Medikamentöse Behandlung beim Raynaud-Phänomen**

|   | Dosierung   | Nebenwirkungen   | Kommentar  |
|---|---|--|--|
| <i>Kalziumantagonisten:</i>             |   |  |  |
| Nifedipin (Adalat® u. Generika)         | 10–30 mg, 3 x tägl. p. os                               | Tachykardie, Ödeme, Flush,   | plazebokontrollierte Studien   |
| Nifedipin ret. (Adalat® CR u. Generika) | 30–120 mg/Tag p. os                                     | Kopfwegh, Benommenheit,  | zeigen Nutzen  |
| Amlodipin (Norvasc®)                    | 5–20 mg/Tag p. os                                       | Verstopfung, orthostatische  |  |
| Felodipin (Munobal®, Plendil®)          | 2,5–10 mg, 2 x tägl. p. os                              | Hypotonie  |  |
| Isradipin (Lomir® SRO)                  | 2,5–5,0 mg, 2 x tägl. p. os                             |  |  |
| <i>Sympatholytikum:</i>                 |   |  |  |
| Prazosin (Minipress®)                   | 1–5 mg, 2 x tägl. p. os                                 | Synkope, orthostat. Hypotonie, Benommenheit, Palpitationen nach der 1. Dosis möglich   | Wirksamkeit oft nur vorübergehend; kann nach mehreren Wochen nachlassen    |
| <i>A-II-Antagonist:</i>                 |   |  |  |
| Losartan (Cosaar®)                      | 25–100 mg/Tag p. os                                     | Benommenheit, Kopfwegh, Müdigkeit, Diarrhö   | eine plazebokontrollierte Studie zeigte Nutzen                             |
| <i>SSRI:</i>                            |   |  |  |
| Fluoxetin (Fluctine® u. Generika)       | 20–40 mg/Tag p. os.                                     | Insomnie, Nausea, Diarrhö, Tremor  | eine plazebokontrollierte Studie zeigte Nutzen                             |
| <i>Vasodilatator:</i>                   |   |  |  |
| Nitroglycerin                           | tägl. topische Applikation                              | Kopfwegh, Tachykardie, Synkope, Angina, Exanthem, Impotenz, Nausea, Rebound-Hypertonie | beliebte Therapie, aber wenig kontrollierte Daten, die den Einsatz stützen |
| <i>anderer vasoaktiver Wirkstoff:</i>   |   |  |  |
| Pentoxifyllin (Trental® u. Generika)    | 400 mg, 3 x tägl. p. os                                 | Dyspepsie, Nausea, Erbrechen   | beliebte Therapie, aber wenig kontrollierte Daten, die den Einsatz stützen |
| <i>Prostaglandine:</i>                  |   |  |  |
| Epoprostenol (Flolan®)                  | 0,5–6 ng/kg KG/min i.v. über 6–24 h während 2–5 Tagen   | Flush, Diarrhö, Kopfwegh, Hypotonie, Exanthem  | eingesetzt bei kritischer Ischämie, Infusion im Krankenhaus                |
| Alprostadil (Prostin®)                  | 0,1–0,4 µg/kg KG/min i.v. über 6–24 h während 2–5 Tagen |  |  |
| Iloprost (Ilomedin®)                    | 0,5–2 ng/kg KG/min i.v. über 6–24 h während 2–5 Tagen   |  |  |

zeigen, ist ein sekundäres Raynaud-Phänomen äusserst unwahrscheinlich. In einer Metaanalyse über 639 Patienten mit mutmasslichem primärem Raynaud-Phänomen entwickelte sich nur bei 12,6 Prozent eine zusätzliche Krankheit (fast ausschliesslich Bindegeweberkrankungen).

### Therapie

*Nichtpharmakologisch:* Die Vermeidung kalter Temperaturen ist der beste Weg,

um Raynaud-Attacken zu verhindern. Wichtigste Strategie ist dabei warme Kleidung bei kaltem Wetter. Die Fingerarterien und thermoregulatorischen Gefässe der Haut stehen vorwiegend unter sympathischer adrenerger Kontrolle. Dies erklärt, warum emotionaler Stress allein Anfälle auslösen oder Angst kälteinduzierte Attacken verstärken kann. Entspannende Therapien können daher hilfreich sein. Sympathomimetische Medikamente, etwa Clonidin, Ergotamin oder Serotoninago-

nisten, sind nach Möglichkeit zu vermeiden. Rauchen kann die Durchblutung der Finger reduzieren; epidemiologische Studien konnten jedoch keine Assoziation zwischen Rauchen und Raynaud-Phänomen belegen. Zwar wurde temperaturbezogenes Biofeedback in Kombination mit verschiedenen Entspannungstherapien propagiert, in kontrollierten Studien bei Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen liess sich nach einem Jahr jedoch keine Therapieüberlegenheit nachweisen.

## Das Raynaud-Phänomen

### Merk- sätze

- Bei Patienten mit dem typischen Raynaud-Phänomen müssen immer sekundäre Ursachen (v.a. Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis) ausgeschlossen werden.
- Die medikamentöse Therapie stützt sich vor allem auf Dihydropyridin-Kalziumantagonisten.
- Bei kritischer distaler Ischämie ist der frühe Einsatz vasodilatierender Substanzen, unter anderem auch von Prostaglandinen, wichtig.

**Kalziumantagonisten:** Sie sind die am häufigsten eingesetzte Wirkstoffgruppe (Tabelle 2). Am meisten Studien gibt es zu kurz wirksamem Nifedipin, verteilt auf mehrere tägliche Dosen. Die einzige placebo-kontrollierte Langzeitstudie mit verzögertem Nifedipin (30–60 mg/Tag) zeigte eine 66-prozentige Reduktion der Anfallshäufigkeit bei primärem Raynaud-Phänomen. Nebenwirkungen führten bei 15 Prozent der Behandelten zum Absetzen. Diejenigen, welche die vasodilatatorische Therapie fortsetzten, berichteten auch noch nach einem Jahr von anhaltendem Behandlungsnutzen. Klinische Studien mit anderen Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, wie etwa Isradipin, Amlodipin oder Felodipin, ergaben

eine etwa 50-prozentige Reduktion der Anfallsfrequenz und eine signifikante Milderung des Schweregrads. Es gibt keine Daten, die für einen Wechsel auf einen anderen Vertreter sprechen, wenn ein erster Versuch mit einem Dihydropyridin erfolglos war. Diltiazem gilt als nicht so effektiv wie die Dihydropyridin-Kalziumantagonisten. Kalziumantagonisten scheinen die besten Vasodilatoren beim Raynaud-Phänomen zu sein; Vergleichsstudien mit anderen Vasodilatoren sind aber sehr spärlich.

**Andere Medikamente:** Von Sympatholytika wurde berichtet, dass sie beim Raynaud-Phänomen nützlich seien. Gut untersucht ist hier nur Prazosin. Bei Patienten mit Sklerodermie war der A-II-Antagonist Losartan retardiertem Nifedipin bei der Beeinflussung des Schweregrads der Attacken überlegen. Auch für den SSRI Fluoxetin belegt eine kontrollierte Studie eine günstige Symptombeflussung.

### Problemfelder

Andere direkt wirkende Vasodilatoren sind beim Raynaud-Phänomen nicht ausreichend untersucht worden, ebensowenig die Kombinationstherapie, zum Beispiel Kalziumantagonist plus Nitroglycerin-Pflaster. Die Datenlage für den Einsatz von ACE-Hemmern bei dieser Indikation ist kontrovers, diejenige für Pentoxifyllin nach Einschätzung des Autors nicht schlüssig. Prostaglandine bieten nach verschiedenen Untersuchungen intravenös verabreicht bei Sklerodermiepatienten eine kurzfristige Palliation. Oral verabreichbare Prostaglandinanaloga zeigten bisher keinen Nutzen.

Phosphodiesterasehemmer wie Sildenafil (Viagra®) oder der Endothelinrezeptorhemmer Bosentan (Tracleer®) würden aufgrund theoretischer Überlegungen beim Raynaud-Phänomen Sinn machen, klinische Daten liegen aber noch nicht vor.

Die proximale Sympathektomie hat sich beim Raynaud-Phänomen nicht etabliert. In einer Studie mit 140 Patienten hatten weniger als 20 Prozent nach zervikaler Sympathektomie einen längerfristigen Nutzen. Mikrochirurgische Verfahren zur lokalisierten digitalen Sympathektomie können den Blutfluss unmittelbar verbessern, sind aber Patienten mit kritischer Ischämie vorbehalten, die auf eine medikamentöse Therapie nicht angesprochen haben. Die konservative Therapie in dieser Situation stützt sich zunächst auf kurz wirksames Nifedipin, 10–30 mg alle acht Stunden, und eine Plättchenhemmung mit Aspirin. Eine Nervenblockade mit Injektion eines Lokalanästhetikums an Handgelenk oder Fingern kann den Ischämieschmerz lindern und über eine lokalisierte chemische Sympathektomie die akute Vasokonstriktion beenden. Eine Alternative bietet intravenöses Iloprost. Bei persistierender kritischer Ischämie oder Verschluss auch grösserer Arterien muss mit Heparin antikoaguliert werden.

*Fredrick M. Wigley (Division of Rheumatology, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore/USA): Raynaud's Phenomenon. New Engl. J. Med. 2002; 347: 1001–1008.*

**Halid Bas**

Interessenkonflikte: keine deklariert