

Systemische Sklerodermie

Schon beim Raynaud-Phänomen genau abklären!

MICHAEL BUSLAU, RHEINFELDEN

Immer noch gibt es viele Vorurteile zur Sklerodermie: etwa, dass die systemische Form nicht therapierbar oder dass die limitierte Form gutartig sei. Besonders fatal ist, dass das Raynaud-Phänomen häufig nicht als Frühform erkannt und somit auch nicht adäquat behandelt wird. Hier ist mehr Therapie nötig als nur «die Hände warm halten»!

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine Multisystemkrankheit in Form einer funktionellen und strukturellen Vaskulopathie der Arteriole und Kapillaren. Unter Beteiligung des Immunsystems kommt es zur pathologisch gesteigerten Ablagerung von Kollagen und weiteren extrazellulären Matrixproteinen. Die Folge ist eine Fibrose der Dermis und zahlreicher extrakutaner Organe (**Abb. 1 und 2**).

Die SSc gehört mit einer Prävalenz von 100–250 Betroffenen pro 1 000 000 Einwohner zu den seltenen Erkrankungen. Sie ist zugleich die rheumatische Erkrankung mit der höchsten Mortalität.

Achtung Fehlurteile!

Die SSc gilt zu Unrecht bei vielen Ärzten als schicksalhaft progredient und nicht

therapierbar. Ebenfalls falsch ist die Ansicht, dass die limitierte SSc – oft auch als CREST-Syndrom bezeichnet – eine «gutartige» Verlaufsform der Sklerodermie sei (**Abb. 3**). Dabei wird übersehen, dass die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), die neben der interstitiellen Lungenfibrose heute zu den Haupttodesursachen bei SSc gehört, bei der limitierten SSc doppelt so häufig vorkommt wie bei der diffusen SSc.

Auch die Therapie der SSc mit Cortison wird heute anders bewertet als früher. Heute ist bekannt, dass die Gabe von Cortison bei SSc (insbesondere in höherer Dosierung) die Entwicklung einer renalen Komplikation begünstigt. Da also die Nebenwirkungsrate hoch und zudem die Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist, wird von der Cortison-Gabe

bei SSc grundsätzlich abgeraten. Diskutabel ist die Cortisontherapie bei nachgewiesener, Sklerodermie-assoziiierter Myositis und Alveolitis.

Frühd Diagnose der SSc

Die ersten Symptome der SSc sind häufig uncharakteristisch: allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Vorausgehend kommt es zum Raynaud-Phänomen (RP), das nicht selten zunächst fälschlicherweise als funktionell-harmlos eingestuft wird. Im weiteren Verlauf treten Schwellungen der Finger im Sinne eines Sklerödems hinzu. Während die Hautverhärtung bei der limitierten Sklerodermie auf die Extremitäten distal der Ellenbeugen und Kniegelenke sowie auf Gesicht und Halsregion beschränkt bleibt, erfasst sie bei der diffusen Sklerodermie auch die proximalen Anteile der Extremitäten sowie den Stamm. Im Extremfall kann die gesamte Haut verhärten. Im Stadium der Hautverhärtung ohne nachweisbaren Befall innerer Organe ist die klinische Abgrenzung von der eosinophilen Fasciitis, der diffusen generalisierten zirkumskripten Sklerodermie sowie dem Skleromyxödem



Abb. 1: Diffuse systemische Sklerodermie mit Stammbefall



Abb. 2: Interstitielle Lungenfibrose bei systemischer Sklerodermie (HR-CT)

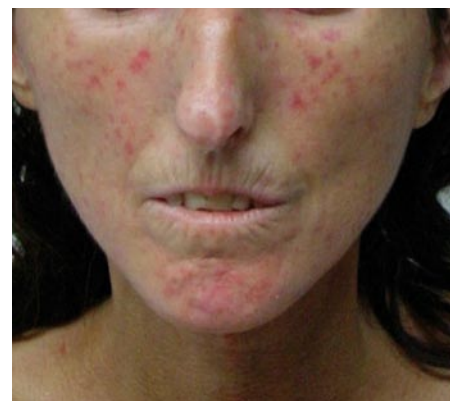


Abb. 3: Limitierte SSc mit zahlreichen Teleangiektasien und perioralen Falten

nicht immer einfach. Andererseits kann eine Beteiligung der Haut fehlen, was die Diagnosestellung erheblich erschwert. Etwa 5% der SSc-Patienten leiden an einer solchen «Sklerodermie sine Scleroderma».

Gefolgt oder begleitet von Hautverhärtungen treten die ersten klinisch fassbaren Störungen innerer Organe auf:

- Bei der diffusen SSc kommt es innerhalb weniger Jahre nach Ausbruch der Krankheit zur Beteiligung der Lunge (Alveolitis, Lungenfibrose), der Niere (renale Hypertonie, Gefahr der renalen Krise) und/oder des Herzens (Myokardfibrose, Herzrhythmusstörungen, Gefahr der dilatativen Kardiomyopathie). Im Serum gelingt neben dem Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) häufig der Nachweis von Topoisomerase-1-AK (Scl70-AK) oder RNA-AK.
- Demgegenüber steht bei der limitierten SSc zunächst die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts im Vordergrund (Schluckstörungen, Refluxösophagitis, im weiteren Verlauf Obstipation und/oder Diarrhoe sowie Malabsorption). Auch die Speicheldrüsen (Sicca-Symptomatik) und die Lunge können befallen sein (Cave: Luftnot bei Belastung ist oft das erste klinische Zeichen für eine PAH). Charakteristisch für die limitierte SSc ist der Nachweis von Antizentromer-AK (ACA) im Serum.
- Darüber hinaus befallen beide Formen von SSc nicht selten den Bewegungsapparat und das periphere Nervensystem.

Früh abklären – einfach und effektiv

Mit Auftreten des Raynaud-Phänomens (**Abb. 4**) – und damit oft Monate bis Jahre vor der Manifestation weiterer Krankheitssymptome – kann der Verdacht auf eine beginnende Sklerodermie auf einfache Weise und mit hoher Treffsicherheit abgeklärt werden. Ein Baustein der Diagnostik ist der Nachweis eines Sklerodermie-typischen Musters in der Kapillarmikroskopie der Nagelfalzregion. Es zeigen sich Megakapillaren und Einblutungen (**Abb. 5**), im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Kapillarrarefizierung. Ein zweiter Baustein ist der Nachweis von ANA im Serum. Die Treffsicherheit der Vorhersage einer Sklero-



Abb. 4: Sekundäres Raynaud-Phänomen bei systemischer Sklerodermie

dermie konnte mit Hilfe dieser beiden diagnostischen Methoden von 60% (RP plus ANA) auf über 90% (RP plus Antikörperdiagnostik plus Kapillarmikroskopie) gesteigert werden. Hieraus leitet sich die Forderung ab, jeden Patienten mit Raynaud-Phänomen frühzeitig auf eine beginnende SSc zu untersuchen.

Therapie des Raynaud-Phänomens

Noch steht keine wirksame Behandlung zur Verfügung, die den Ausbruch der Sklerodermie verhindern könnte. Sicher ist, dass die Vaskulopathie der Arteriolen und Kapillaren bei Sklerodermie nicht auf die Hände und Füße beschränkt bleibt, sondern in gleicher Weise auch Lunge, Nieren, Herz und wahrscheinlich auch den Darm betrifft. Die Pathogenese der generalisierten Vaskulopathie bei SSc wird heute intensiv erforscht.

Eine suffiziente Therapie des sekundären Raynaud-Phänomens bei SSc darf sich nicht, wie leider häufig praktiziert, auf die Empfehlung an die Betroffenen beschränken, die Hände warm zu halten. Auch der Versuch einer Therapie mit Nifedipin ist allein nicht ausreichend (häufig wird das Medikament zudem unterdosiert). Ziel muss es vielmehr sein, die schädigenden Gefäßkrämpfe unter allen Umständen zu verhindern. Hierfür steht neben den oft besser verträglichen retardierten Calciumantagonisten (Felodipin, Amlodipin, Isradipin) besonders

Diltiazem zur Verfügung. Ebenfalls empfehlenswert ist der Einsatz von ACE-Hemmern (Captopril, Enalapril) und von AT₁-Rezeptorantagonisten (Losartan). Nach Studienlage wäre in therapieresistenten Fällen auch der Versuch mit niedermolekularem Heparin über drei Monate gerechtfertigt. Dieses hat eine antioxidative Wirkung, vermindert die Aggregation von Thrombozyten und verhindert die Proliferation von glatten Muskelzellen.

Bei ansonsten therapieresistenten Verläufen des RP ist der intravenöse Einsatz von Prostazyklinderivaten gerechtfertigt, insbesondere des PGI₂-Agonisten Iloprost und des PGE₁-Agonisten Alprostadil.

Neue Medikamente

Endothelin-1-Rezeptorantagonisten wurden jüngst für die Therapie der Sklerodermie-assoziierten PAH zugelassen, und sind seit kurzem auch für die Sekundärprophylaxe digitaler Ulzerationen (DU) zugelassen. DU treten im Verlauf der Sklerodermie bei ca. 60% der Patienten auf. Sie sind wegen ihrer starken Schmerzhaftigkeit, Rezidivhäufigkeit und drohenden Komplikationen (Gangrän, Amputationsgefahr) besonders gefürchtet. DU bedeuten für die Betroffenen nicht nur eine funktionelle Störung, sondern auch eine enorme Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Auf die Verwendung des Begriffs «Rattenbissnekrosen» sollte bei

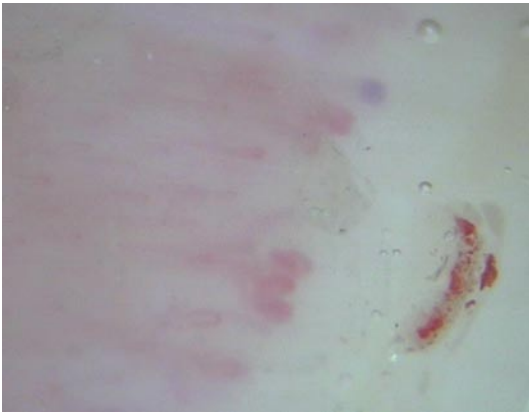


Abb. 5: Kapillarmikroskopie vom Fingernagelrand: Typisches SSc-Muster mit Megakapillaren und frischen Einblutungen

DU ebenso verzichtet werden wie im Zusammenhang mit SSc auf die Begriffe «Leichenfinger» oder «Tabaksbeutelmund». Für die Betroffenen sind derartige Beschreibungen nicht selten diskriminierend und stigmatisierend. Für die Primärtherapie der DU bei SSc sind Iloprost-Infusionen indiziert, im «off label use» auch der Einsatz von Sildenafil.

Da Endothelin-1 und Angiotensin-II nicht nur vasokonstriktorisch, sondern auch profibrotisch wirken, wird ein breiterer therapeutischer Einsatz von Endothelin-1-Rezeptorantagonisten bzw. von ACE-Hemmern bei SSc geprüft. Ein weiterer Ansatz ist die Therapie der Fibrose mit Imatinib, einem Hemmer der Tyrosinkinase-Aktivität des «platelet-derived growth factor» (PDGF)-Rezeptors. Der PDGF-Rezeptor spielt in der Pathogenese der SSc eine wichtige Rolle. Imatinib ist für verschiedene onkologische Indikationen bereits zugelassen und besitzt ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil. Derzeit befasst sich eine Multizenterstudie mit der Wirksamkeit von Imatinib bei SSc.

Immunsuppressiva überzeugen nicht

Das Konzept, SSc als Autoimmunkrankheit zu begreifen, beruht nicht zuletzt auf dem regelmässigen Nachweis von spezifischen Autoantikörpern im Serum der Betroffenen. Bislang konnten aber keine der bei anderen entzündlich-rheumatischen Krankheiten erfolgreich eingesetzten Immunsuppressiva überzeugen. Noch steht das Ergebnis einer europä-

weiten prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie zum Benefit einer Stammzelltransplantation bei rasch fortschreitender diffuser SSc aus (ASTIS-Studie). Zwischenergebnisse dieser wichtigen Studie deuten auf eine rasche Reduktion der Hautsklerose und auf einen Progressionsstopp der Sklerodermie innerer Organe hin. Damit verbunden scheint eine Reduktion der Mortalität dieser besonders schweren Verlaufsform der SSc zu sein.

Es besteht ein Konsens, dass es bei SSc nur durch ein regelmässiges Staging und eine enge multidisziplinäre Zusammenarbeit gelingt, beginnende Organkomplikationen rechtzeitig zu erkennen und erfolgreich zu behandeln. So kann die gefürchtete renale Krise, früher mit 42% Haupttodesursache bei SSc, durch den frühzeitigen Einsatz von ACE-Hemmern häufig verhindert werden: Nur noch 6% der Todesfälle bei SSc sind heute auf eine renale Krise zurückzuführen. Hoffnung wecken auch Daten, die seit kurzem für die frühzeitige Therapie der Sklerodermie-assoziierten PAH mit Endothelin-1-Rezeptorantagonisten (Bosentan, Sitaxsentan) vorliegen. Für die rasch fortschreitende Alveolitis und Lungenfibrose konnte in klinischen Studien der Einsatz einer Cyclophosphamid-Stosstherapie überzeugen. Hingegen ist die Therapie der Herz- und Darmbeteiligung bei SSc noch völlig unbefriedigend.

Rehabilitation: das neue Zentrum in Rheinfelden

Sklerodermie-Patienten leiden erheblich an den Folgen der unterschiedlichen chronischen Organschäden, die Funktionsstörungen und Einschränkungen der Lebensqualität in Beruf und Alltag nach sich ziehen. Hierauf eine befriedigende therapeutische Antwort zu finden, ist die Aufgabe der qualifizierten interdisziplinären Rehabilitation der Sklerodermie.

In Rheinfelden wurde zu diesem Zweck im letzten Jahr das erste Europäische Zentrum für die Rehabilitation

der Sklerodermie und Sklerodermie-ähnlicher Erkrankungen eröffnet.

Rehabilitationsziele sind die Begrenzung oder Verringerung der Organschäden («impairments»), die Verringerung oder Beseitigung von funktionellen Einschränkungen («disabilities»), die Verringerung oder Beseitigung von Beeinträchtigungen im sozialen und beruflichen Umfeld («handicaps»), das Vermeiden von Risikofaktoren sowie bessere Coping-Strategien zur Bewältigung der chronischen Erkrankung.

Folgende Verbesserungen können durch die Rehabilitation erzielt werden: Ödemreduktion, Abnahme der Hautsklerose, Verringerung von Kontrakturen, Zunahme der maximalen Mundöffnung und des Speichelflusses, Verbesserung der akralen Durchblutung, Abheilung chronischer Wunden, Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und Muskelkraft, Vergrösserung der kardiopulmonalen Leistungsreserve mit Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke, Schmerzreduktion, Besserung des Allgemeinzustands, Abnahme der Depressivität sowie insgesamt eine Verbesserung der Lebensqualität.

Die Fortschritte auf dem Gebiet der Rehabilitation der Sklerodermie werden gemeinsam mit dem Zentrum für Rheumatologie des Inselspitals Bern im November auf dem ersten europäischen Expert Meeting in Rheinfelden diskutiert. Ziele der Tagung sind unter anderem das Ausarbeiten allgemeiner Rehabilitationsempfehlungen und das Initiieren von Multizenterstudien. Wissenschaftliches Engagement und das Ausarbeiten von praxisorientierten Konzepten zur Verbesserung der Rehabilitation der Sklerodermie sollen zukünftig durch die jährliche Verleihung des Paul-Klee-Preises auch finanziell unterstützt werden.

Literatur beim Verfasser

**PD Dr. med.
Michael Buslau, MSc**

Europäisches Zentrum für die Rehabilitation der Sklerodermie und Sklerodermie-ähnlicher Krankheiten
Reha Rheinfelden
Salinenstrasse 98
4310 Rheinfelden
m.buslau@reha-rhf.ch
www.scleroderma.ch

