Komplexe Erkrankung mit vielfältigen Komplikationen

Systemische Sklerodermie

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine komplexe, kaum behandelbare Erkrankung. In den letzten Jahren kam es aufgrund neuer Erkenntnisse zum vaskulär-endothelialen Ursprung der Erkrankung zu neuen therapeutischen Optionen, die an einem Satellitensymposium der Firma Actelion vorgestellt wurden.

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine chronische Erkrankung des Bindegewebes, die neben der Haut auch innere Organe wie Niere, Lunge und den Gastrointestinaltrakt befällt. Zu den verschiedenen Manifestationen der Krankheit gehören beispielsweise Nierenversagen, pulmonale Fibrose und pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), gastrointestinale, kardiale und muskuloskeletale Erkrankungen. Die verdickte, «harte» Haut der Sklerodermiepatienten gab dem Syndrom seinen Namen. Zu den typischen Erscheinungsformen dieser Krankheit gehören jedoch auch, infolge gestörter Gefässfunktionen, Fingerulzera und sekundäres Raynaud-Syndrom.

Janet Pope

Ulf Müller-Ladner

Eine Gemeinsamkeit der vielgestaltigen Ausprägungen der systemischen Sklerose scheint letztlich eine progrediente Gefässerkrankung zu sein, sagte die Professorin Janet Pope, St. Joseph's Health Care London, die gemeinsam mit Professor Loic Guillevin, Hôpital Cochin Paris, das Satellitensymposium leitete. Das frühzeitige Erkennen der SSc-assoziierten Komplikationen und entsprechende Massnahmen seien von entscheidender Bedeutung für die Prognose der SSc-Patienten, sagte Professor Ulf Müller-Ladner, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim.

Verdickte Haut und Ulzera an den Fingern

Die Verdickung der Haut ist charakteristisch für die systemische Sklerodermie; gemäss einer deutschen Studie findet sie sich bei 87,8 Prozent der Patienten. Fingerulzera kommen bei 30 bis 50 Prozent der SSc-Patienten vor, berichtete Professor Marco Matucci Cerinic, Universität Florenz. Fingerulzera sind sehr schmerzhaft, können zum Absterben von Gewebe und in einigen Fällen zu bleibenden Schäden und Behinderung führen. Ein frühes Anzeichen für die Entwicklung einer systemischen Sklerose kann (muss aber nicht) das Raynaud-Syndrom sein. Darum ist es wichtig, zwischen dem primären, eher harmlosen, und dem sekundären Raynaud-Syndrom zu unterscheiden. Die veränderte Beschaffenheit der Nagelfalzkapillaren bei sekundärem Raynaud-Syndrom sei dabei ein wichtiges Kriterium, sagte Matucci Cerinic. Typisch für das primäre Raynaud-Syndrom sei hingegen die Abwesenheit von Nekrosen oder Ulzera sowie ein ANA-negativer Status (antinukleäre Antikörper).

In zwei randomisierten Studien erwies sich Methotrexat als wirksam, um den Hautstatus im frühen Stadium diffuser systemischer Sklerodermie zu verbessern. Diese Substanz kann darum nach Auffassung der EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group) in Betracht gezogen werden. Ob Methotrexat auch die SSc-Komplikationen an inneren Organen positiv beeinflussen kann, ist nicht bekannt.

Sinnvoll zur Prävention von Fingerulzera sei die regelmässige Pflege der Hände mit Feuchtigkeitscremes, Ölen und Wachsen; Okklusions- und Hydrokolloidverbände würden die Ulkusheilung fördern, sagte Matucci Cerinic. Nach den EUSTAR-Empfehlungen kommen als medikamentöse Optionen i.v. Iloprost (Ilomedin® 20/50) zur Förderung der Ulkusheilung sowie Bosentan (Tracleer®) zur Prävention neuer Ulzera infrage.

In der RAPIDS-2-Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled study with bosentan on healing and prevention of ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis) wurden 188 Sklerodermiepatienten mit mindestens einer digitalen Ulzeration entweder mit Bosentan (62,5 mg zweimal täglich über vier Wochen, danach 125 mg zweimal täglich für mindestens 20 und bis zu 32 Wochen) oder mit Plazebo behandelt. Die Gesamtzahl neuer Ulzerationen über 24 Wochen belief sich auf 1,9 ± 0,2 in der Bosentangruppe gegenüber 2,7 ± 0,3 in der Plazebogruppe ($p = 0{,}035$). Hinsichtlich der Heilung der digitalen Ulzerationen, dem zweiten primären Endpunkt, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bosentan und Plazebo.

Eine chirurgische Sanierung der Ulzera ist möglich, doch komme es danach nicht selten zu Rezidiven und das Ri-

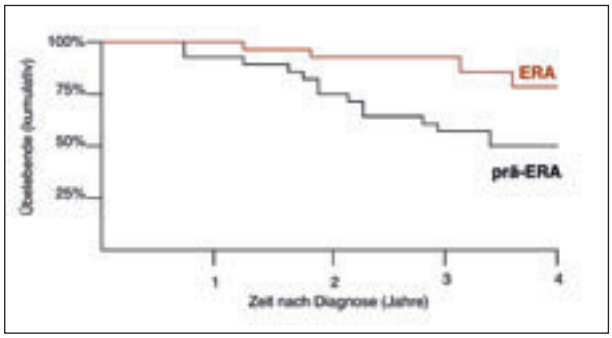

Abbildung: Bessere Überlebenschancen für PAH-SSc-Patienten nach Einführung der Endothelinrezeptorantagonisten (ERA); rot: Patienten 2002–2006 (n = 36); schwarz: Patienten 1996–2001 (n = 21); nach Kabunga P. et al., Eur Respir J Suppl 2007; 30: 250s.

siko einer postoperativen digitalen Ischämie sei ein weiteres ernstes Problem, sagte der Referent.

Renale und gastrointestinale Komplikationen sind häufig

75 bis 90 Prozent der SSc-Patienten leiden unter gastrointestinalen Komplikationen, berichtete Professor Christopher Denton, University College Medical School London. Verantwortlich dafür sei die bereits erwähnte zugrunde liegende Gefässerkrankung, die einen Verlust der normalen rhythmischen Peristaltik bewirkt. Sämtliche Regionen des Gastrointestinaltrakts können betroffen sein und in der Folge entwicklen sich Phänomene wie ösophagealer Reflux, Gastroparese, Pseudoobstruktion, Malabsorption, Obstipation oder anorektale Erkrankungen. Die Behandlung ist im Wesentlichen palliativ und umfasst gemäss den EUSTAR-Empfehlungen je nach Manifestation Protonenpumpeninhibitoren, Prokinetika oder Antibiotika. Chirurgische Eingriffe sind bei SSc-Patienten sehr risikoreich und kommen darum nur in sehr schweren Fällen in Betracht, wie etwa bei Darmperforation oder Ischämie.

«Die renalen Manifestationen der systemischen Sklerose unterstreichen die vaskuläre Ursache der Erkrankung», sagte Denton. Man nimmt an, dass endotheliale Schäden die Synthese vasoaktiver Substanzen wie Endothelin 1 (ET-1) bewirken und somit am Anfang der Entwicklung eines Nierenversagens bei SSc-Patienten stehen (SRC: scleroderma renal crisis). ACE-Hemmer brachten eine bedeutende Verbesserung der Prognose für SSc-Patienten. Die Quote der SRC-assoziierten Todesfälle sank in den letzten 30 Jahren von 42 auf 6 Prozent. Obwohl man nicht völlig sicher sein könne, dass ACE-Hemmer die Entwicklung einer SRC tatsächlich verhindern, sprächen doch die Resultate vieler Fallberichte und offener Studien für eine positive Wirkung, so Denton. Trotzdem bleibt SRC eine Bedrohung für jeden SSc-Patienten. Hypertonie, Proteinurie und erhöhte Serumkreatininwerte sind Alarmzeichen. Darum sollten SSc-Patienten ihren Blutdruck selbstständig zu Hause überwachen und auch die erforderlichen Urinkontrollen regelmässig durchführen.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei SSc-Patienten

Marco Matucci Cerinic

Christopher Denton

Sean Gaine

Bei drei Viertel der SSc-Patienten ist die Lunge befallen, pulmonal arterielle Hypertonie (PAH-SSc) oder interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD) sind die Folge. «Heutzutage sterben die Patienten nicht mehr an Nierenversagen, sondern an pulmonalen Manifestationen der systemischen Sklerose», sagte Dr. Sean Gaine, Mater Misericordiae University Hospital Dublin, denn pulmonale SSc-Komplikationen sind für rund 60 Prozent der SSc-Todesfälle verantwortlich.

Aufgrund des hohen PAH-Risikos sollten alle SSc-Patienten mittels Echokardiografie abgeklärt werden, forderte Gaine. Auch die Überlebenschancen für PAH-SSc-Patienten haben sich seit der Einführung neuer therapeutischer Optionen bei pulmonaler Hypertonie verbessert *(Abbildung)*. Die aktuellen Richtlinien empfehlen eine jährliche transthorakale Doppler-Echokardiografie für alle SSc-Patienten mit anschliessender Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Verdacht auf PAH. Ziel sei eine möglichst frühzeitige Therapie, vorzugsweise mit Bosentan, wie es in den EUSTAR-Richtlinien empfohlen werde, sagte Gaine. Auch Kombinationstherapien kämen infrage, zum Beispiel Bosentan plus Sildenafil oder Sixtasentan plus Sildenafil, wobei Letztere auch in den EUSTAR-Richtlinien für PAH-SSc-Patienten genannt wird.

Die interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD) kann mithilfe hochauflösender Computertomografie erkannt werden. Auch hier sprach sich Gaine für ein regelmässiges Screening von SSc-Patienten aus, obwohl man den Patienten therapeutisch noch kaum etwas bieten kann. Bisher erwies sich nur Cyclophosphamid als wirksam, sodass diese Substanz trotz Toxizitätsproblemen in den EUSTAR-Empfehlungen als Option für SSc-ILD-Patienten genannt wird.

Renate Bonifer

Quelle:

Satellitensymposium «A complex patient with systemic sclerosis (SSc): How to manage the different organ manifestations», Sponsor Actelion Pharmaceuticals Ltd., EULAR Kopenhagen, 11. Juni 2009

Interessenlage: Der Bericht wurde von Actelion finanziell unterstützt.

Literaturhinweis:

Kowal-Bielecka O. et al.: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68(5): 620–628.