

Systemische Sklerose

Digitale Ulzera und neue Optionen in der Basistherapie

Digitale Ulzera bei einer systemischen Sklerose können zu schwerwiegenden Konsequenzen, wie etwa Amputationen, und einem erhöhten Mortalitätsrisiko führen. Neben einer Förderung der Heilung zielt die Therapie daher auch auf das Verhindern von Rezidiven. In der Basistherapie der systemischen Sklerose sind einige neue Optionen in Sicht.

Die Sitzung zur systemischen Sklerose (SSc) umfasste mehrere Themen. Prof. Yannick Allanore aus Paris (F) sprach über digitale Ulzera, unter denen viele SSc-Patienten als Ausdruck einer Vaskulopathie leiden. Wie er einleitend erklärte, treten solche Veränderungen oft bereits früh im Krankheitsverlauf auf. So ergab eine retrospektive, longitudinale Studie, dass sich digitale Ulzera bei der Mehrheit der SSc-Patienten typischerweise innerhalb der ersten 5 Jahre nach Auftreten der ersten klinischen Nicht-Raynaud-Symptome entwickelten (1). Im Weiteren fügte er an: «Von über 14 000 Patienten, die 2017 in der Datenbank der European Scleroderma Trials and Research Group, der EUSTAR, erfasst waren, wiesen 40 Prozent digitale Ulzera auf. Damit handelt es sich hier um ein häufiges und auch wichtiges Problem.»

Digitale Ulzera haben schwerwiegende Folgen

Digitale Ulzera bei SSc sind insbesondere deshalb von Bedeutung, weil die Folgen für die Betroffenen beträchtlich sind. So zeigte eine prospektive Untersuchung bei 189 SSc-Patienten, dass das Vorliegen digitaler Ulzera signifikante Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Arbeitsfähigkeit hatte (2). Patienten mit digitalen Ulzera wiesen zudem einen grösseren Bedarf an externen Haushaltshilfen und ausgeprägtere Behinderungen auf. «Die Ulzera können daneben auch zu schwerwiegenden Komplikationen wie Infektionen, Amputationen und Gangrän führen», beschrieb Allanore.

Anhand der Daten von mehr als 3000 SSc-Patienten, die nach Einschluss in die Untersuchung über mindestens 3 Jahre nachverfolgt wurden, stellten Mihai et al. fest, dass digitale Ulzera in der Vorgeschichte prädiktiv für das Auftreten von digitalen Ulzera beim Follow-up waren (3). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen digitalen Ulzera und einer

kardiovaskulären Verschlechterung sowie einem kürzeren Überleben. «Patienten mit Ulzera weisen also vermutlich generell ein erhöhtes Risiko für eine schwerere Erkrankung auf», kommentierte Allanore.

Heilung fördern, Rezidive verhindern

Im Zusammenhang mit der Therapie erklärte er anschliessend: «Den Grundpfeiler der Behandlung der Raynaud-Attacken stellen Kalziumantagonisten dar, konnte doch gezeigt werden, dass diese Substanzen die Häufigkeit der Attacken und ihren Schweregrad reduzieren.» Für die Behandlung mit dem Prostazyklin-Analagon Iloprost hat eine bereits vor längerer Zeit durchgeführte Studie ergeben, dass es die Heilung der Läsionen fördert (4). Auch Allanore fand: «Iloprost stellt die Hauptoption zur Förderung der Heilung der Ulzera dar.» Die Wirkung des dualen Endothelinrezeptor-Agonisten Bosentan auf digitale Ulzera bei SSc wurde in den beiden Studien RAPIDS-1 und -2 untersucht (5, 6). Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit bestehenden Ulzerationen als auch solche mit Ulzera in der Vorgeschichte (im Jahr vor Studienbeginn). In beiden Studien zusammen hatten 85 Prozent der Patienten bei Einschluss mindestens eine digitale Ulzeration. Die Behandlung mit Bosentan führte schliesslich zu weniger neuen digitalen Ulzera im Vergleich zu Placebo. So entwickelten in der RAPIDS-1-Studie mit Bosentan behandelte Patienten während der 16-wöchigen Doppelblindphase im Durchschnitt 1,4 neue digitale Ulzerationen, verglichen mit 2,7 in der Placebogruppe ($p = 0,0042$). In der RAPIDS-2-Studie wurde während 24 Wochen behandelt. Dabei entwickelten die Patienten der Bosentan-Gruppe im Durchschnitt 1,9, die Patienten der Placebogruppe dagegen 2,7 neue Ulzerationen ($p = 0,0351$). Die Wirkung von Bosentan war generell ausgeprägter bei Patienten mit multiplen digitalen Ulzera. Hinsichtlich der Heilung der Ulzera konnte dagegen kein Effekt beobachtet werden.

In der SEDUCE-Studie wurde der Effekt des Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmers Sildenafil auf die Heilung von digitalen Ulzera bei SSc-Patienten untersucht (7). In Woche 8 und 12 konnte eine signifikante Abnahme der Anzahl digitaler Ulzera zugunsten von Sildenafil festgestellt werden. Die Zeit bis zur Heilung beeinflusste Sildenafil nicht.



Mehr Infos zur European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) auf eustar.org

«Das Management digitaler Ulzera hat neben der Heilung bestehender auch die Prävention neuer Ulzera zum Ziel», erläuterte Allano. «Aus diesem Grund wird häufig eine Kombination der verfügbaren Optionen eingesetzt.» Die 2017 publizierte EULAR-Guidelines zur SSc empfehlen denn auch bei Patienten, die trotz einer Behandlung mit einem Kalziumantagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmer oder Iloprost multiple Ulzera aufweisen, Bosentan in Betracht zu ziehen (8). Allano wies zum Schluss darauf hin, dass es mittlerweile auch Hinweise darauf gebe, dass sich ein gutes Management der peripheren Vaskulopathie mithilfe von Bosentan positiv auf die Entwicklung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie auswirke.

Neue Therapieoptionen bei systemischer Sklerose

Prof. Oliver Distler aus Zürich konzentrierte sich in seinem anschliessenden Referat auf die Basistherapie der Sklerodermie. «Wenn wir dazu ebenfalls die aktuellen EULAR-Guidelines konsultieren, erweist sich das als etwas frustrierend», meinte er. Denn zu Methotrexat als Therapie der Hautfibrose bei früher diffuser SSc stehe da lediglich, es «könne in Betracht gezogen werden» (8). Grund dafür sei, dass die Datenlage dazu dürftig sei.

Etwas besser sehe es mit Cyclophosphamid bei SSc-Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) aus. Diese Substanz solle gemäss EULAR in Betracht gezogen werden. Tashkin et al. zeigten, dass eine einjährige orale Cyclophosphamid-Behandlung von Patienten mit symptomatischer SSc-ILD einen signifikanten, aber moderaten Effekt auf Parameter wie Lungenfunktion, Dyspnoe, Hautbild und Lebensqualität aufwies (9). In den ersten Monaten nach Absetzen der Therapie persistierten oder verbesserten sich diese Effekte (10). Ein Jahr nach Absetzen der Behandlung erreichten jedoch alle Parameter, mit Ausnahme der Dyspnoe, wieder den Ausgangswert.

Der Vergleich einer Behandlung mit Mycophenolatmofetil (MMF) für 24 Monate und Cyclophosphamid für 12 Monate ergab eine signifikante Verbesserung bei mehreren vordefinierten Lungenfunktionsparametern; jedoch bestätigte sich die Hypothese einer besseren Wirksamkeit von MMF über 24 Monate im Vergleich zu Cyclophosphamid nicht (11). MMF war allerdings besser verträglich und mit weniger Toxizitäten assoziiert. «Auch wir verwenden MMF bei Lungenfibrose, aus dem einfachen Grund, weil wir über keine bessere Option verfügen und es weniger toxisch ist als die Alternativen», erklärte Distler.

Stammzelltherapie verlängert Überleben

Eine der Neuerungen der letzten Jahre in der Basistherapie der SSc stellt die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) dar. «Dazu gibt es mittlerweile drei grosse, gute, randomisierte Studien, die uns zeigen, dass die HSCT tatsächlich einen positiven Effekt hat», so der Redner. Die Resultate dieser Studien wurden in einem kürzlich publizierten Übersichtsartikel zusammengefasst und miteinander verglichen (12). «Wir haben hier eine Therapie, mit der wir

das Überleben der Patienten positiv beeinflussen können», betonte er. Der Nachteil der HSCT sei die transplantationsbedingte Mortalität, die in den ersten 12 Monaten, je nach Studie, bis zu 10 Prozent betragen habe. Die Aufgabe der klinischen Forschung werde es nun sein, ein Regime mit einer möglichst geringen Toxizität zu entwickeln. Die EULAR empfiehlt, die HSCT bei sorgfältig selektionierten Patienten mit einer rasch voranschreitenden SSc und einem Risiko für Organversagen in Betracht zu ziehen (8).

Neue Substanzen in klinischer Prüfung

Verschiedene neue Substanzen zur Therapie der SSc werden derzeit in Studien der Phasen II und III untersucht. Mehrere der hier geprüften Substanzen, wie zum Beispiel Tocilizumab, Abatacept oder auch Tofacitinib, sind bereits von ihrem Einsatz bei anderen Indikationen her bekannt. Einige wurden aber auch spezifisch für Fibrose-Erkrankungen entwickelt, so zum Beispiel Nintedanib, das zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen ist. Zu dem Multityrosinkinasehemmer präsentierte Distler im Anschluss denn auch einige spezifische Daten. «In präklinischen Studien konnten mit Nintedanib gute Effekte erreicht werden», erläuterte er dabei. So führte die Substanz im Fra2-Mausmodell der SSc zu einer Verbesserung der histologischen Merkmale einer pulmonalen arteriellen Hypertonie sowie der pulmonalen und dermalen Fibrose (13). In der grossen Phase-III-Studie SENSICIS wurde Nintedanib bei rund 520 Patienten mit SSc-ILD in 32 Ländern getestet (14). Der letzte Patient wurde im Oktober 2017 eingeschlossen, Resultate werden Ende dieses Jahres erwartet.

Zum Schluss seines Referats ging Distler kurz auf einige Studiendaten zu Tocilizumab bei SSc-ILD-Patienten ein. In der Phase-II-Studie faSSinate führte Tocilizumab (wöchentlich 162 mg, subkutan) zu einer stärkeren Verbesserung der Hautfibrose als Placebo (15). Die Differenz war jedoch knapp nicht signifikant. «Man muss allerdings bedenken, dass in der Studie lediglich 87 Patienten untersucht wurden», schränkte Distler ein. Im Weiteren lieferte die Studie Hinweise darauf, dass es unter Tocilizumab zu einer geringeren Abnahme der forcierten Vitalkapazität kommt. In der Phase-III-Studie focuSSced wurde Tocilizumab nun bei 210 Patienten mit diffuser kutaner SSc eingesetzt (16). «Die Resultate dieser Studie werden wir bereits in wenigen Wochen, beim Kongress des American College of Rheumatology, sehen können», schloss Distler. ▲

Therese Schwender

Quelle:
Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, 30. bis 31. August 2018 in Interlaken.

Referenzen:

1. Hachulla E et al.: Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007; 34: 2423–2430.
2. Bérezné A et al.: Impact of systemic sclerosis on occupational and professional activity with attention to patients with digital ulcers. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 277–285.
3. Mihai C et al.: Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 681–686.
4. Wigley FM 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. Korn JH et al.: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985–3993.
6. Matucci-Cerinic M et al.: Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32–38.
7. Hachulla E et al.: Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1009–1015.
8. Kowal-Bielecka O et al.: Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1327–1339.
9. Tashkin DP et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2655–2666.
10. Tashkin DP et al.: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026–1034.
11. Tashkin DP et al.: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–719.
12. Walker UA et al.: Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *RMD Open* 2018; 4(1): e000533.
13. Huang J et al.: Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1941–1948.
14. Distler O et al.: Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 106(4): 75–81.
15. Khanna D et al.: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2630–2640.
16. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of tocilizumab versus placebo in patients with systemic sclerosis. www.clinicaltrials.gov, NCT02453256.