

Systemische Sklerose

Beteiligung aller Organsysteme ist möglich

Die systemische Sklerose kann alle Organsysteme betreffen. Auch wenn gastrointestinale Komplikationen der Erkrankung weniger im Fokus der Aufmerksamkeit stehen als beispielsweise die pulmonalen, sind sie für die Betroffenen von höchster Relevanz. Die therapeutischen Optionen sind derzeit auf ein Management der Symptome und die Verhinderung weiterer Schäden begrenzt.

Bis zu 90 Prozent der Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) seien in irgendeiner Form von einer Beteiligung des Gastrointestinaltrakts betroffen, bei rund 8 Prozent träten schwere gastrointestinale (GI) Manifestationen auf, die damit eine wichtige Ursache von Morbidität und Mortalität bei SSc darstellten, so Prof. Szilvia Szamosi von der Universität Szeged in Ungarn. Daten der EUSTAR-Kohorte zeigen, dass Haut-, Lungen- und GI-Manifestationen bei SSc-Patienten etwa gleich häufig sind und meist bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten. Das Risiko ist bei der diffusen Form der SSc sowie bei älteren Patienten besonders hoch (1). Die zugrunde liegenden Mechanismen entsprechen den allgemeinen pathophysiologischen Prozessen der Erkrankung. Autoimmunität und Vaskulopathie führen zu Fibrose und damit zu einer «Verhärtung» des Verdauungstrakts, die sich in Dysmotilität äussert. Hinzu kommt eine durch Hypoxie verursachte Atrophie der glatten Muskulatur. Darmspezifisch sind zusätzliche Störungen des Mikrobioms.

Beeinträchtigung der Lebensqualität

Der Einfluss auf die Lebensqualität ist erheblich, zumal GI-Manifestationen bei SSc zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf auftreten können und dann in aller Regel nicht mehr vollständig abheilen. Szamosi betont, dass es derzeit keine standardisierten Leitlinienempfehlungen für die Diagnose und die Behandlung dieser Komplikationen gebe. Bei den Todesursachen innerhalb der SSc-Population spielt der GI-Trakt mit 3,5 Prozent im Vergleich zu Lunge und Herz allerdings eine eher untergeordnete Rolle (2). Eine Ursache für die dadurch bedingte Mortalität sind Gefässektasien im Magen, die zu Blutungskomplikationen führen können und oft endoskopisch (Kryotherapie, Laser usw.) versorgt werden müssen. Die Effekte der GI-Manifestationen auf die Lebensqualität sind jedoch beträchtlich, wobei besonders das soziale Wohlbefinden aufgrund der häufig auftretenden chronischen Durchfälle stark leidet (3).

Enge Kooperation zwischen Rheumatologie und Gastroenterologie anstreben

Szamosi betont die Bedeutung einer engen Zusammenarbeit zwischen Rheumatologie und Gastroenterologie beim Ma-

nagement der gastrointestinalen Komplikationen bei SSc. Die Diagnostik erfordert eine umfangreiche und genaue Anamnese, zumal die subjektiven Beschwerden der Betroffenen meist sehr unspezifisch sind. Mit dem UCLA-GIT2.0-Fragebogen steht ein für die Diagnostik geeignetes und validiertes Instrument mit 34 Fragen zu 7 Domänen zur Verfügung (4). Der Score dieses Fragebogens wird zudem in den meisten Studien zu GI-Komplikationen bei SSc als Outcome-Mass genutzt.

Der gesamte Gastrointestinaltrakt kann betroffen sein

Gastrointestinale Manifestationen bei SSc können den gesamten GI-Trakt von der Mundhöhle bis zum Anus betreffen und mit einer Reihe weiterer Komplikationen assoziiert sein. So erhöht sich beispielsweise bei Befall der Mundhöhle das Risiko, ein Plattenepithelkarzinom der Zunge zu entwickeln. Atypische Kieferfrakturen kommen vor, und eine oropharyngeale Dysphagie kann zu einer schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit führen. Insgesamt sind Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Mangelernährung und Gewichtsverlust bei oraler SSc-Manifestation fast unvermeidlich. Hier bewähren sich nicht medikamentöse Interventionen: So werden sorgfältige Mundhygiene und Physiotherapie zur Reduktion der häufigen Mikrostomie empfohlen. Bei Beteiligung des Ösophagus sind Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder H₂-Blocker die Medikamente der Wahl. Bringen diese keinen Erfolg, wird eine weitere Abklärung mittels hochauflösender Ösophagusmanometrie empfohlen (5, 6). Szamosi betont, dass im klinischen Alltag häufig der Ösophagusbreischluck mit Bariumsulfat zum Einsatz komme, was allerdings bei wiederholter Anwendung zu Strahlenbelastung sowie zum Risiko für Aspiration führe. Alles in allem ist bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten mit einem zufriedenstellenden Ansprechen auf einen PPI zu rechnen. Bei nicht ausreichendem Ansprechen werden zusätzlich Prokinetika empfohlen. In Studien haben sich Domperidon oder Alginsäure (7) sowie Bupiron (8) bewährt.

Eine weitere Option könnte in Zukunft der in der Schweiz noch nicht zugelassene kaliumkompetitive Säureblocker Vonoprazan werden, der durch Konkurrenz mit Kalium an der

Protonenpumpe die Sekretion der Magensäure aus den Belegzellen hemmt. Studiendaten aus der Phase III liegen sowohl zur erosiven (9) als auch zur nicht erosiven (10) Ösophagitis vor, wobei Vonoprazan sich als gleich wirksam wie Lansoprazol erwies und gut vertragen wurde. Für Vonoprazan sind auch Daten zur Indikation SSc-GERD verfügbar, die bei ausgeprägt symptomatischen und vorbehandelten Patienten einen günstigen Effekt auf die Symptomatik, den Säurereflux und die Dysmotilität zeigen (11).

Zukunftsperspektive: Immunmodulation durch Probiotika?

Vielversprechende Daten liegen auch für den Einsatz von Probiotika vor, die den Reflux reduzieren können (12). Bemerkenswerte Ergebnisse brachte eine Studie mit *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, die zwar keinen Effekt auf die Symptome fand (und damit ihren primären Endpunkt verfehlte), dafür jedoch eine signifikante Reduktion von Th17-Zellen zeigte (13). Obwohl man daraus noch keine generellen Schlüsse ziehen könne, gäben diese Daten jedoch Hoffnung auf eine gewisse Immunmodulation durch Probiotika, so Szamosi. Das wäre umso notwendiger, als die mit SSc assoziierte Dysbiose im Darm sowie deren Konsequenzen aktuell schwer zu managen sind. SIBO (small intestinal bacterial overgrowth) stellt ein häufiges Problem dar und wird in der Regel antibiotisch behandelt. Szamosi betont jedoch, dass es dafür wenig Evidenz und keine standardisierten Protokolle gebe. Auch Stuhltransplantationen wurden bereits versucht. Eine kleine, aber kontrollierte Pilotstudie mit einer kommerziell verfügbaren Anaerobenkultur (anaerobic cultivated human intestinal microbiota, ACHIM) zeigte eine gute Verträglichkeit und eine Reduktion von Durchfällen, Blähungen und Stuhlinkontinenz (14). In einer offenen Pilotstudie erwies sich die zur Darmsanierung propagierte Hefe *Saccharomyces boulardii* allein oder in Kombination mit Metronidazol bei Patienten mit SIBO im Vergleich zur Metronidazolmonotherapie als wirksamer im Hinblick auf Symptomatik und Dysbiose (15). Zu Komplikationen im Dickdarm ist die Datenlage unzureichend. Bei chronischer Verstopfung werden Prokinetika eingesetzt, in der PROGASS-Studie wurde der selektive 5-HT4-Agonist Prucaloprid in einem Kollektiv von Patienten mit SSc untersucht und führte zu mehr Stuhlgängen bei weniger Blähungen (16).

An Diagnose und Behandlung der Malnutrition denken

Keinesfalls dürfe bei SSc-Patienten das Problem der Malnutrition vergessen werden, betont Szamosi, das in dieser Population erheblich zu einer verkürzten Lebenserwartung beitragen könne. Ein entsprechendes Screening wird deshalb bereits unmittelbar nach Diagnosestellung empfohlen. Das Management kann eine enterale oder eine parenterale Ernährung erforderlich machen. ▲

Reno Barth

Quelle: How to Treat (HOT) Session «Gastrointestinal manifestations in systemic sclerosis and myositis». Hybride Jahrestagung der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), 1. Juni 2022 in Kopenhagen.

Referenzen:

1. Jaeger VK et al.: Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163894.
2. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2673-2681.
3. Yang H et al.: Gastrointestinal manifestations on impaired quality of life in systemic sclerosis. *J Dig Dis*. 2019;20(5):256-261.
4. Low AHL et al.: Validation of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument 2.0 in English- and Chinese-speaking patients in a multi-ethnic Singapore systemic sclerosis cohort. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1643-1648.
5. Pasurmarthi A et al.: Differentiating Delayed Esophageal Clearance From Reflux in Scleroderma. *Cureus*. 2020;12(11):e11553.
6. Rice TW, Shay SS. A primer of high-resolution esophageal manometry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(3):181-90.
7. Foocharoen C et al.: Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginate acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(2):214-222.
8. Karamanolis GP et al.: The 5-HT1A receptor agonist buspirone improves esophageal motor function and symptoms in systemic sclerosis: a 4-week, open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):195.
9. Xiao Y et al.: Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut*. 2020;69(2):224-230.
10. Kinoshita Y et al.: Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients With Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(11):e00101.
11. Tabuchi M et al.: Use of vonoprazan for management of systemic sclerosis-related gastroesophageal reflux disease. *Biomed Rep*. 2021;14(2):25.
12. Low AHL et al.: A double-blind randomized placebo-controlled trial of probiotics in systemic sclerosis associated gastrointestinal disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):411-419.
13. Marighela TF et al.: Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and immune parameters in systemic sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):1985-1990.
14. Fretheim H et al.: Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: A double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232739.
15. Garcia-Collinot G et al.: Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(4):1134-1143.
16. Vigone B et al.: Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):145.