

Organbezogene medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Medikamentöse Behandlung

Leidet ein Patient unter einer Systemischen Sklerose, bedeutet dies, dass er langfristig eine medizinische Behandlung oder zumindest regelmässige Kontrollen benötigt.

Dazu ist zu Beginn wichtig, dass die Diagnose korrekt gestellt wird. Dies sollte so früh wie möglich geschehen. Wenn die Diagnose klar ist, sollte der Patient und auf Wunsch auch seine Angehörigen oder vertrauten Personen über die Erkrankung aufgeklärt werden. Meist stellen sich erst viele Fragen, wenn man vom Arzt auf dem Nachhauseweg ist. Dabei hilft es, wenn man sich Fragen für den nächsten Besuch notiert. Zur weiteren Planung der Behandlung ist es nötig, dass man die individuelle Ausprägung/Aktivität der Erkrankung kennt. Dazu sind oben genannte Untersuchungen nötig. Nach dieser Standortbestimmung kann man entscheiden, welche Therapien erforderlich oder anzuraten sind, was für Probleme auftreten können und wie man am besten mit diesen umgehen kann. Sehr wichtig ist, dass der Patient in die Behandlung aktiv eingebunden ist und vor allem die geplanten Massnahmen versteht und innerlich unterstützt. Die Therapie besteht nicht nur aus Medikamenten – diese stellen nur einen Teil des Behandlungskonzeptes dar. Dieser Teil kann aber je nach

Krankheitsausprägung/-aktivität sehr wichtig sein. Für ausgesuchte Patienten mit sehr schlechter Prognose kann ggf. eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, die zwar infolge schwerer potentieller Nebenwirkungen nicht risikolos ist, aber Vorteile gegenüber der Standardtherapie bezüglich des Überlebens, der Hautverhärtung und verschiedener Organbeteiligungen inklusive der Lunge gezeigt hat. Die Möglichkeit einer solchen Therapie muss im Einzelnen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Eine Behandlung mit Medikamenten hat zum Ziel, im Rahmen der Systemischen Sklerose gestörte Funktionen von Organen oder Botenstoffen so zu beeinflussen, dass die ursprüngliche Funktion möglichst wieder erfüllt werden kann. Infolge dessen sollten sich die damit verbundenen Beschwerden, welche der Patient im Alltag spürt, verbessern, im optimalen Fall vollständig verschwinden, oder sich zumindest nicht verschlechtern. Da die meisten Medikamente neben der gewünschten Wirkung auch Nebenwirkungen haben, ist es immer wichtig, die zu erwartenden Nebenwirkungen gegenüber dem positiven Nutzen abzuwägen.



Gefäße (Vaskulopathie, Raynaud-Syndrom)/Wunden (Ulzera)

Ziel der Gefäßtherapie ist die Verbesserung der Durchblutung. Dazu gehört auch, dass rauchende Patienten möglichst rasch mit dem Rauchen aufhören, da jede Zigarette zu einer starken Gefäßverengung und Verschlechterung der Durchblutung führt. Der Kontakt mit Kälte sollte vermieden werden.

Eine Blutverdünnung mit Aspirin wird häufig bei Patienten mit Systemischer Sklerose und Raynaud-Syndrom empfohlen.

Zusätzlich gibt es verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Massnahmen, welche eingesetzt werden und in wissenschaftlichen Untersuchungen (Studien) getestet wurden (siehe Tabelle auf der nächsten Seite).

Tabelle 6:

Medikamentöse und zusätzliche Massnahmen zur Behandlung der Vaskulopathie

Behandlung	Beispiel	Kommentar
nicht medikamentös	Handschuhe/-wärmer, Schutzkleidung	universal einsetzbar/hilfreich
Nahrung	Nachtkerzenöl	in einigen Untersuchungen Beschwerdelinderung
	antioxidative Vitamine, z.B. Vitamin E	theoretisch günstig, wurde aber nicht bewiesen
Medikamente		
Calciumkanalblocker	Nifedipin, Amlodipin	unterschiedlich starkes Ansprechen, oft gut wirksam, in vielen Studien untersucht
ACE-Hemmer	Captopril, Lisinopril	kein sicheres Ansprechen
Angiotensin-Rezeptor-Blocker	Losartan	in kleinen Studien effektiv, in der Praxis unterschiedlich gut wirksam
5-HT-Antagonisten	Fluoxetine	eigentlich ein Antidepressivum – in kleinen Studien Wirkung fast so gut wie Calciumantagonisten
Therapie zur Wundbehandlung		
intravenöse Vasodilatoren	Iloprost	effektiv zur schnellen Abheilung und Verbesserung des Raynaud-Syndroms, Ansprechdauer individuell
Phosphodiesterase-hemmer	Sildenafil	oft Besserung des Raynaud-Syndroms und bessere Wundheilung
Cholesterinsenker	«Statine»	eine Studie mit weniger neuen Wunden
lokale Behandlung		Wundbehandlung gem. Wundstadium (s.u.)
Therapie zur Vorbeugung vor neuen Wunden		
Endothelinrezeptorantagonisten	Bosentan	Vermeidung neuer Wunden, sehr gut durch Studien belegt



Haut

Die meisten Patienten mit Systemischer Sklerose leiden unter einer mehr oder minder stark ausgeprägten Hautverdickung. Dabei ist es nicht ungewöhnlich, dass Patienten auch mit einer starken Hautverdickung im Durchschnitt ca. 5 Jahre nach der Diagnosestellung eine Stabilisierung und ein Weicherwerden der Haut bemerken, ohne dass spezifische Massnahmen erfolgt sind.

Wenn zu Beginn, besonders bei aktiver Erkrankung, ein starker **Juckreiz** vorliegt, kann ein Therapieversuch mit **Antihistaminika** gemacht werden. Brennt die Haut (möglicherweise durch einen Druck auf kleine sensible Hautnerven), kann man mit Medikamenten gegen «Nervenschmerzen» (z.B. Pregabalin) versuchen, die Beschwerden zu lindern.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es leider noch keine wirklich effiziente und gut verträgliche Therapie zur Behandlung der Hautsklerose. In schweren Fällen kann man einen Therapieversuch mit Medikamenten (**Immunsuppressiva**) gegen das überaktivierte Immunsystem durchführen.

Als Beispiel ist hier Methotrexat zu nennen. Auch andere Immunsuppressiva werden zur Behandlung der Hautverdickung verwendet und untersucht. Es laufen Studien zur Untersuchung neuer Medikamente für die Behandlung der Hautverdickung, für die Betroffene für eine Teilnahme gesucht werden.

Die Ursache und auch die Therapie der Verkalkungen der Haut (**Calcinosis**) werfen weiterhin Fragen auf. Bei ausgedehnten Befunden oder Infekten kann eine chirurgische Entfernung nötig werden. Medikamentöse Therapien werden untersucht und beispielsweise auch die lokale Stosswellentherapie wird zur Behandlung der Hautverkalkungen studiert.

Teleangiektasien können, wenn sie kosmetisch störend sind, lokal mittels Laser behandelt werden. Oft sind allerdings mehrere Sitzungen nötig.



Muskulatur und Gelenke

Viele Patienten mit Systemischer Sklerose bemerken im Verlauf der Erkrankung muskuläre Beschwerden. Gelenkschmerzen, Steifheit und Karpaltunnelsyndrome treten gehäuft zu Erkrankungsbeginn auf. Ausgeprägte Gelenkentzündungen (Arthritiden) können ebenfalls vorkommen.

Patienten, welche unter Arthritiden leiden, können mit **«Basismedikamenten»**, welche man von anderen rheumatologischen Erkrankungen kennt, behandelt werden. Dazu zählen v.a. Hydroxychloroquin und Methotrexat.

Bei «mechanischen» Beschwerden aufgrund der Bindegewebsverhärtung spielen Medikamente eine untergeordnete Rolle. Im Vordergrund stehen individuelle aktive physiotherapeutische und ergotherapeutische Therapieprogramme (s.u.).

Die Behandlung der Muskelbeschwerden hängt von ihrer Hauptursache ab. Es wird dabei zwischen einer Muskelentzündung (**Myositis**) und einer nicht entzündlichen, fibrotischen Muskelschädigung (**Myopathie**) unterschieden. Die Myositis wird immunsuppressiv/entzündungshemmend behandelt. Je nach Ausprägung kommen verschiedene Medikamente wie Methotrexat, Azathioprin oder tief dosiertes Kortison in Frage. Muss hoch dosiertes Kortison eingesetzt werden, ist eine strenge Kontrolle der Patienten inklusive regelmässiger Blutdruckmessungen nötig, da dadurch das Auftreten einer lebensgefährlichen Nierenschädigung (renale Krise) begünstigt werden kann. Ob zum Kortison Medikamente wie z.B. ACE-Hemmer zum Vorbeugen vor einer renalen Krise eingesetzt werden sollten, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar und wird untersucht.



Knochen

Eine gute Versorgung mit **Calcium** und **Vitamin D** ist für die Knochen und Muskeln wichtig. Daher sollte bei Patienten mit Systemischer Sklerose ein Mangel der beiden Stoffe erfragt und im Labor abgeklärt werden. Kalzium und Vitamin D kann man einfach einnehmen. Bei Bestätigung einer verminderten Knochendichte (**Osteoporoseuntersuchung**) mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche ist eine zusätzliche

Behandlung zur Stärkung der Knochen sinnvoll. Der Arzt wird dazu abklären, ob primär ein erhöhter Abbau oder ein verminderter Knochenaufbau vorliegt und entsprechende Medikamente einsetzen. Zur Verminderung des Knochenabbaues werden sogenannte Bisphosphonate eingesetzt. Zur Steigerung des Knochenaufbaues gibt es in der Schweiz ein Medikament (Teriparatid).



Verdauungstrakt

Eine Beteiligung des Verdauungstraktes kommt bei der Systemischen Sklerose häufig vor. Bei ca. 70% der Patienten lassen sich in Spezialuntersuchungen Störungen feststellen – am häufigsten bestehen Veränderungen der Speiseröhre. Einfache Massnahmen wie die Hochlagerung des Oberkörpers beim Schlafen, z.B. durch Holzklötzchen unter dem Kopfteil des Bettes, können bereits zu einer guten Besserung dieser Refluxbeschwerden führen. **Protonen-Pumpen-Blocker** sind ausgezeichnet wirksame Medikamente und sehr gut verträglich, sodass diese heutzutage früh bei Refluxerkrankungen eingesetzt werden. Zusätzlich kann die Darmperistaltik durch den

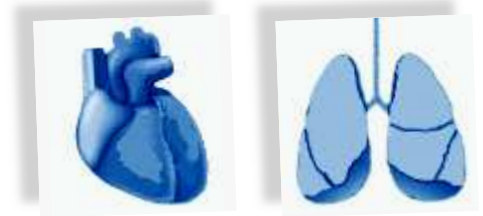
Einsatz von **Prokinetika** (z.B. Metoclopramid) verbessert werden. Bei Störungen der Darmbeweglichkeit mit Überwucherung der normalen Bakterienflora im Dünndarm können Antibiotika-«Kuren» nötig werden.

Bei wiederholten **Magenblutungen** (durch Veränderungen der Gefässe im Magen, «Wassermelonenmagen») kann es einerseits zu einem Eisenmangel, andererseits zu gefährlichen Blutungen kommen. Diese Gefässveränderungen können beispielsweise durch eine **Laser-Photokoagulation** behandelt werden. Regelmässige Kontrollen sind bei Patienten mit Nachweis dieser Gefässveränderungen nötig.

Tabelle 7:

Therapiemöglichkeiten bei Beteiligung des Magen-Darm-Traktes

	Störung	Symptom	Behandlung
Mund	<ul style="list-style-type: none"> ■ trockene Haut ■ Karies ■ trockene Schleimhäute 	<ul style="list-style-type: none"> ■ kosmetisch ■ Zahnschmerzen, ■ Kau-/Schluckprobleme 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dehnübungen ■ Zahnpflege ■ künstlicher Speichel
Speiseröhre	<ul style="list-style-type: none"> ■ verminderte Beweglichkeit ■ Entzündung ■ Vernarbungen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schluckstörung ■ Sodbrennen ■ Übelkeit ■ Würgen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Protonenpumpenblocker ■ Prokinetika ■ Logopädie
Magen	<ul style="list-style-type: none"> ■ verminderte Beweglichkeit ■ «Wassermelonemagen» 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Übelkeit ■ Erbrechen ■ frühes Sättigungsgefühl ■ Blutung ■ Schwäche 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Protonenpumpenblocker ■ Prokinetika ■ Laserbehandlung
Dünndarm	<ul style="list-style-type: none"> ■ Störung der Nahrungsaufnahme ■ Motilitätsstörung ■ Pseudoverschluss ■ Störung der Darmflora 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gewichtsverlust ■ Blähungen nach dem Essen ■ Bauchschmerzen ■ Durchfall 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antibiotikakuren ■ Prokinetika ■ Nahrungsergänzungstoffe ■ Ernährung anpassen
Dickdarm	<ul style="list-style-type: none"> ■ Motilitätsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Verstopfung und Durchfall ■ Bauchschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anpassung der Ernährung ■ ggf. Abführmittel, ggf. Mittel gegen Durchfall
Anus	<ul style="list-style-type: none"> ■ Störung des Verschlussmuskels 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ungewollter Stuhlabgang 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Biofeedback, Beckenbodentraining, Sakralnervstimulation



Herz/Lungen

Das Herz und die Lungen arbeiten eng zusammen, da das rechte Herz das Blut in den Lungenkreislauf pumpt. Bei der Systemischen Sklerose können sich im Lungenkreislauf einerseits die Druckverhältnisse durch Veränderungen an den Gefäßen selber ändern, andererseits kann sich der Druck durch Veränderungen des Lungengewebes erhöhen.

Regelmässige Vorsorgeuntersuchungen zur Erkennung einer Blutdruckerhöhung im Lungenkreislauf sind dringend empfohlen, zumal heutzutage effektive medikamentöse Therapien verfügbar sind.

Die wichtigsten Medikamente und mögliche Nebenwirkungen zur Behandlung des Lungenhochdrucks sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Bei Patienten mit bestätigtem Lungenhochdruck ist auch eine **Blutverdünnung** mit **Marcoumar** zu evaluieren, da das Risiko von Blutgerinnseln besonders der kleinen Lungengefässe erhöht zu sein scheint.

Obwohl die Lungenverhärtung (**Lungenfibrose**) – wenn sie rasch fortschreitet – eine ernste Komplikation der Systemischen Sklerose ist, ist die Therapie auch heute noch nicht ausreichend. Für den Arzt stellt es eine besondere Herausforderung dar, den Patienten zu erkennen, bei welchem die Lungenfibrose rasch fortschreitet und welcher eine Behandlung benötigt.

Die Behandlung ist heute im Allgemeinen eine **immunsuppressive Therapie** mit Cyclophosphamid, welches als Infusion alle 3-4 Wochen für 6 bis 9 Mal verabreicht wird. Es mehren sich Hinweise, dass auch andere modernere Medikamente wie Mycophenolatmofetil, Rituximab oder Tocilizumab bei der Lungenverhärtung wirksam sein könnten.

Auch N-Acetylcystein kann sich bei der Lungenfibrose günstig auswirken, die Einnahme ist einfach und hat keine ernstesten Nebenwirkungen. Bei schwerer und rasch progredienter Lungenfibrose kann bei manchen Patienten eine Lungentransplantation nötig sein, wobei die Eignung für eine Transplantation im Einzelfall überprüft werden muss.

Tabelle 8:

Medikamente zur Therapie des Lungenhochdrucks (pulmonale Hypertonie)

Medikamentenart	Wirkstoff	Einnahmeart	Hauptnebenwirkungen
Endothelinrezeptorantagonisten	Bosentan	als Tablette	Leberwerterhöhung, selten Flüssigkeitseinlagerung im Bindegewebe
	Macitentan	als Tablette	Weiterentwicklung von Bosentan mit besserer Verträglichkeit, selten Erhöhung der Leberwerte
	Ambrisentan	als Tablette	seltene Erhöhung der Leberwerte, Flüssigkeitseinlagerung
Phosphodiesterase-Hemmer	Sildenafil	als Tablette	Kopfschmerzen, Blutdrucksenkung
	Tadalafil	als Tablette	wie Sildenafil
lösliche Guanylatzyklase	Riociguat	als Tablette	Blutdrucksenkung
Prostacyclin-Analoga	Iloprost	kontinuierlich als Infusion in die Vene oder inhalativ	Kopfschmerzen, Magen-Darm-Symptome, Verschlechterung des Lungenblutdruckes bei Unterbruch der Infusion, Infektion (durch die kontinuierliche Infusion)
	Treprostinil	Infusion (Infusion oder implantierte Hautspritze)	Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Magen-Darm-Symptome, Verschlechterung bei Unterbruch der Infusion – aber weniger stark ausgeprägt als bei Epoprostenol, Infektion, lokale Reaktionen bei Infusion

Eine reine Herzbeteiligung im Sinne einer Entzündung/Fibrose kann zwar bei Patienten mit Systemischer Sklerose festgestellt werden, es ist aber nicht ganz klar, inwieweit dies die Lebensqualität und den gesamten Krankheitsverlauf beeinflusst. Über die jeweilige

Behandlung muss im Einzelfall entschieden werden. Werden Verengungen der Herzkranzgefäße durch Arteriosklerose festgestellt, werden diese wie bei anderen Patienten mit Arterienverkalkung (Gefahr eines Herzinfarktes) behandelt.



Renale Krise

Die wichtigste renale Beteiligung stellt die **Renale Krise** dar. In vielen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese eher unter einer **höher dosierten Kortisonbehandlung** auftritt – daher sollte eine Kortisonbehandlung wenn immer möglich so tief dosiert und so kurz wie möglich durchgeführt werden.

Sollte doch eine renale Krise auftreten, besteht heute die Möglichkeit, diese mit speziellen blutdrucksenkenden Medikamenten (**ACE-Hemmern**) hochdosiert zu behandeln. Die Patienten sollten allerdings engmaschig überwacht werden (besonders **Blutdruck** und **Nierenfunktion**), und müssen dazu im Allgemeinen hospitalisiert werden. Meist verschlechtert sich am Anfang die Nierenfunktion trotz der ACE-Hemmer-Gabe und Kontrolle des Blutdruckes. Der ACE-Hemmer muss aber zwingend hochdosiert weiter verabreicht werden. Die Nierenfunktion kann sich bis zu einer Dauer von 2 Jahren wieder erholen. Öfters ist eine Dialyse notwendig. Sollten die Nieren trotz einer intensiven Behandlung nach 2 Jahren keine ausreichende Funktion mehr erreichen, kann eine Nierentransplantation erwogen werden.



Psyche

Je nach individueller Ausprägung der Erkrankung und den vorhandenen persönlichen Möglichkeiten, mit der Erkrankung umzugehen und diese zu verarbeiten, kann sich eine depressive Stimmungslage entwickeln. Neben **medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten** (z. B. Fluoxetin,

welches ebenfalls positive Auswirkungen auf das Raynaud-Syndrom hat) steht eine **psychotherapeutische Behandlung** möglichst unter Einbezug der Angehörigen und der Austausch mit Betroffenen im Vordergrund.



Sexualfunktion

Die Sexualfunktion und das sexuelle Empfinden bestehen aus einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren. **Medikamentös** lassen sich die Durchblutung, die Scheidentrockenheit und die Stimmungslage günstig beeinflussen.

Insgesamt ist dieses Gebiet aber noch zu wenig erforscht und es besteht die Hoffnung, dass im Austausch mit Betroffenen in Zukunft weitere Erkenntnisse und Therapiemöglichkeiten gewonnen werden.