



Zunehmende Verhärtung der Haut

## Die Systemsklerose

**Die systemische Sklerose, auch bekannt als Sklerodermie, ist eine Bindegewebskrankheit, die durch sklerosierende Hautveränderungen, das Raynaud-Phänomen und organische Fibrosen gekennzeichnet ist. Die wenigen zur Verfügung stehenden Therapien müssen zeitgerecht eingesetzt werden.**

Die Systemsklerose (SSc) gehört zur Gruppe der Konnektivitiden. Sie betrifft 35–65 jährige Patienten, Frauen häufiger als Männer (4–12:1). Die Haut ist fast immer betroffen, dies gab der Krankheit den ursprünglichen Namen Sklerodermie ("Sklerodermie" bedeutet "dicke Haut" in Altgriechisch). Je nach Ausdehnung des Hautbefalls wird zwischen einer limitierten und einer diffusen Form unterschieden. Viszerale Organmanifestationen betreffen den Gastrointestinaltrakt, die Lunge, Niere, Gelenke und das Herz. Das CREST-Syndrom (Calcinosis, Raynaud-Phänomen, Esophageale Dysmotilität, Sklerodaktylie und Teleangiektasien) ist eine Form der limitierten SSc und kennzeichnet ein häufiges Erkrankungsmuster. Histologisch findet sich eine entzündliche Vermehrung des Bindegewebes in der Haut und in verschiedenen inneren Organen sowie Veränderungen der Arterien im Sinne einer Wandfibrose mit zunehmender Einengung des Lumens.

### Klinische Manifestationen

Bei der limitierten SSc treten die Hautveränderungen im Gesicht, distal der Ellbogen und Knie auf, bei der diffusen Form sind auch proximale Extremitäten und Rumpf befallen. Epidemiologische Daten zeigen, dass ein ausgeprägter Hautbefall mit Beteiligung der inneren Organe mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Klinisch imponiert die Vaskulopathie als Raynaud-Phänomen (RP), welches im Laufe der Erkrankung zunimmt und schliesslich zu Ischämie und akraler Nekrose (Fingerkuppenulzera) führt.

Polyarthralgien/-arthritiden treten typischerweise an den kleinen Gelenken auf. Im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis sind die Arthritiden milde und anerosiv. Radiologisch findet sich aber nicht selten eine akrale Osteolyse. Die limitierte SSc hat die Tendenz, im Verlauf in eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) zu münden, die diffuse Form ist mit einer interstitiellen Lungenerkrankung assoziiert. Klinisch äussern sich beide Lungenmanifestationen durch Dyspnoe, initial können sie aber asymptomatisch verlaufen.

Der gastrointestinale Befall präsentiert sich als Refluxbeschwerden, Dysphagie, Diarrhoe oder Obstipation. Unbehandelt kann der gastroösophageale Reflux zu Oesophagitis, Stenosen und Blutung



medinfo Ärzteverlag  
8703 Erlenbach  
044 915 70 80  
www.medinfo-verlag.ch

Medienart: Print  
Medientyp: Fachpresse  
Auflage: 8'000  
Erscheinungsweise: monatlich

Themen-Nr.: 530.8  
Abo-Nr.: 530008  
Seite: 14  
Fläche: 74'352 mm<sup>2</sup>

führen. Die Motilitätsstörung kann bis zur Darmparese führen mit bakterieller Ueberwucherung, Diarrhoe und Malabsorption.

Gefürchtet ist bei der SSC die renale Krise, die in ca 10% der Patienten mit diffuser Form auftritt und durch rasch abnehmende Nierenfunktion, arterielle Hypertonie und schlechte Prognose charakterisiert ist. Nierentoxische Medikamente sind daher bei SSC strikte zu meiden. Ferner ist gut belegt, dass Glukokortikoide ein deutlich erhöhtes Risiko für eine renale Krise bergen. Als die ACE-Hemmer noch nicht routinemässig zu deren Behandlung (und Prävention) eingesetzt wurden, war der Nierenbefall der Hauptgrund der Mortalität. Die klinische Präsentation der renalen Krise entspricht dem Bild der malignen Hypertonie, einige Patienten bleiben jedoch trotz erhöhter Blutdruck- und Kreatininwerte asymptomatisch. Nur eine regelmässige Kontrolle des Blutdruckes erlaubt in solchen Fällen die Diagnosestellung und zeitgerechte Einleitung der Therapie. In ca 10% der Fälle sind die Patienten normoton, weisen aber eine Niereninsuffizienz mit mikroangiopathischer hämolytischer Anämie oder Thrombopenie auf. Die kardiale Beteiligung, die durch die Vaskulopathie und Gewebefibrose bedingt ist, verläuft oft asymptomatisch. Es können Arrhythmien, diastolische Dysfunktion oder Herzinsuffizienz auftreten. Kleine Perikardergüsse sind keine Seltenheit, hämodynamisch aber meistens irrelevant. Hingegen sind grosse Perikardergüsse mit einer PAH und schlechten Prognose vergesellschaftet.

### Diagnosestellung

**Laborparameter:** Antinukleäre Antikörper (ANA) sind sensitiv, aber wenig spezifisch. Sie treten auch in anderen Konnektividen, Autoimmunerkrankungen (wie Hashimoto Thyroiditis), chronischen Infektionen (wie Hepatitis C) und bei 10% der Gesunden auf. Anticentromer-Antikörper sind in 20–40% der Patienten vorhanden, können aber auch bei der primär biliären Zirrhose oder beim Sjögren-Syndrom nachgewiesen werden. Dieser Antikörpertyp ist mit pulmonal arterieller Hypertonie vergesellschaftet und „schützt“ vor Lungenfibrose. Demgegenüber sind die Anti-Scl-70 (Antitopoisomerase I) Antikörper mit Lungenfibrose assoziiert. Die Tabelle 1 gibt Aufschluss über verschiedene Antikörper und assoziierte Krankheitsmanifestationen.

**Weitere Untersuchungen:** Alle Patienten benötigen eine vollständige Lungenfunktionsprüfung (inklusive Messung der CO-Diffusionskapazität) bei Diagnosestellung, danach alle 3–12 Monate. Das Thorax-Röntgen hat eine schlechte Sensibilität für die Lungenbeteiligung, sodass man mit einer Thorax-HRCT besser bedient ist. Diese liefert wertvolle Informationen zur Krankheitsaktivität sowie Erfolgsbeurteilung der Therapie. (Bei Patienten ohne Anstrengungsdyspnoe und mit normaler Lungenfunktion kann aber auf eine Thorax-CT verzichtet werden). Bei Initialpräsentation wird in der Regel eine Oesophagus-Cinematographie (Breischluck) durchgeführt, denn eine Dysmotilität tritt sehr früh im Krankheitsverlauf auf und hilft in der Diagno-



medinfo Ärzteverlag  
8703 Erlenbach  
044 915 70 80  
www.medinfo-verlag.ch

Medienart: Print  
Medientyp: Fachpresse  
Auflage: 8'000  
Erscheinungsweise: monatlich

Themen-Nr.: 530.8  
Abo-Nr.: 530008  
Seite: 14  
Fläche: 74'352 mm<sup>2</sup>

TAB. 1 Autoantikörper in der Systemsklerose und ihre assoziierten Krankheitsmanifestationen		
Autoantikörper	Prevalenz	Klinische Manifestationen
ANA	>95%	
Anti-Scl-70	20–40%	Interstitielle Lungenerkrankung, diffuse Hautbeteiligung, schlechte Prognose
Anticentromer	20–40%	CREST-Syndrom, pulmonal-arterielle Hypertonie, "Rattenbissnekrosen"
Anti-RNA Polymerase	4–20%	Diffuse Hautbeteiligung, renale Krise, kardiale Beteiligung, schlechte Prognose
Anti-Pm-Scl	2–10%	Limitierte Hautbeteiligung, Myositis

stellung. Reflux ist häufig und bedarf einer kontinuierlichen Therapie mit PPI. Für das Vorhandensein und den Schweregrad einer PAH liefert die Echokardiographie indirekte Hinweise, zur genauen Beurteilung muss eine Rechtsherzkatheterisierung erfolgen.

Die Kapillarmikroskopie ist in geübten Händen ein wertvolles Instrument zur Erfassung der Vaskulopathie am Nagelfalz: avaskuläre Felder und Megakapillaren sind pathognomonische Merkmale (Abb. 1).

## Therapie

**Hautsklerose und Fingervaskulopathie:** Nichtmedikamentöse Massnahmen wie Paraffin-Bäder, Kälteschutz, Nikotinstopp und Vermeidung von Traumatas sind angebracht. Für das symptomatische RP werden initial Calciumkanalblocker verschrieben (z.B. Nifedipin). Lokal applizierte Nitrat-Präparate können Linderung verschaffen. Für aktive Fingerulzera ist Iloprost (Prostacyclin-Analogen), täglich für 2–3 Wochen intravenös appliziert, sehr effektiv. Bosentan (Endothelinrezeptor-Antagonist) wird vor allem zur Ulzera-Prophylaxe eingesetzt [1]. Phosphodiesteraseinhibitoren sind ebenfalls sehr wirksam, aber in der Schweiz leider nicht kassenpflichtig.

**Renale Krise:** Beim Auftreten einer arteriellen Hypertonie und Niereninsuffizienz ist eine unverzügliche ACE-Hemmer-Gabe zwingend, das BD-Ziel ist  $\leq 130/80$  mmHg. Captopril ist durch die einfache Dosisanpassung eine gute Option zu Beginn der Behandlung, im Verlauf kann auf ein langwirkames Präparat gewechselt werden. Der Kreatininwert kann unter Therapie weiter ansteigen, der ACE-Hemmer sollte aber keinesfalls abgesetzt werden, denn die positive Wirkung ist selbst bei Patienten, die im Verlauf eine Dialyse benötigen, sehr gut belegt. Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten und andere Antihypertensiva können bei Therapieresistenz dazugegeben werden [2].

**PAH:** Bosentan sollte in erster Linie verabreicht werden. Bei Patienten ohne oder mit ungenügendem Ansprechen kann Sildenafil (Phosphodiesterase V-Hemmer) dazugegeben werden. Die intravenöse Iloprost-Gabe ist für PAH Klasse IV und III indiziert. Calciumkanal-



medinfo Ärzteverlag  
8703 Erlenbach  
044 915 70 80  
www.medinfo-verlag.ch

Medienart: Print  
Medientyp: Fachpresse  
Auflage: 8'000  
Erscheinungsweise: monatlich

Themen-Nr.: 530.8  
Abo-Nr.: 530008  
Seite: 14  
Fläche: 74'352 mm<sup>2</sup>

blocker sollten nur bei Patienten mit bestätigter Vasodilatation auf NO appliziert werden.

**Interstitielle Lungenerkrankung:** Cyclophosphamid stellt die erste Wahl bei aktiver Alveolitis dar und wird intravenös in monatlichen Abständen verabreicht. Als Erhaltungstherapie oder bei Kontraindikation gegen Cyclophosphamid wird oft Azathioprin gegeben, obwohl dazu kaum Daten betreffend Wirksamkeit vorliegen. Eine autologe Stammzelltransplantation wird in Fällen mit schlechter Prognose quo ad vitam erwogen [3].

**Gastrointestinale Symptome:** Bei Reflux-Symptomatik sind PPI, bei Dysmotilität Prokinetika (wie Metoclopramid) einzusetzen. Die bakterielle Ueberwucherung, die sich als Malabsorption äussern kann, ist mit Antibiotika (Ciprofloxacin, Metronidazol) zu bekämpfen [4]. In fortgeschrittenen Stadien mit Kachexie haben wir schon mehrmals mit parenteraler (Heim-)Ernährung erfreuliche klinische Besserungen erzielt. Andere Substanzen wie Imatinib (Tyrosinkinase-Antagonist), Rituximab (gegen B-Zellen gerichtete Antikörper) sind Gegenstand laufender Studien.

**Dr. med. Diana Dan**  
**Prof. Dr. med. Peter Villiger**

Universitätsklinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital, Freiburgstrasse, 3010 Bern  
Diana.Dan@insel.ch

#### Literatur:

1. Systemic sclerosis refractory disease: From the skin to the heart - Autoimmun Rev. 2011 Sep;10(11):693-701.
2. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2011 Apr;40(2):84-91. Review.
3. Villiger PM. Systemisklerose. Ther Umsch. 2008 May;65(5):283-7. Review.
4. Expert Agreement on EULAR/EUSTAR Recommendations for the Management of Systemic Sclerosis - J. Rheumatol. 2011 Jul;38(7):1326-8.

Buchtipps: John B. Imboden, David B. Hellmann, John Stone - Current Diagnosis & Treatment Rheumatology – 2. Auflage, Mc Graw Hill, 2007

#### Take-Home Message

- ◆ Die renale Krise ist ein absoluter Notfall, ACE-Hemmer sind die erste Therapieoption. Häufige Verlaufskontrollen (alle 3-6 Monate) sind bei PAH zwingend, da diese bei SSc besonders aggressiv und mit hoher Mortalität assoziiert ist.
- ◆ Die Lungenfunktion gehört regelmässig kontrolliert, da die zeitgerechte Therapie die Prognose verbessert.
- ◆ Die SSc ist eine entzündliche-rheumatische Erkrankung die regelmässig (wenigstens jährlich) durch ein erfahrenes Fachteam beurteilt werden sollte, um die wenigen zur Verfügung stehenden Therapien zeitgerecht einzusetzen.



**Abb 1: Kapillarmikroskopie am Nagelfalz: normale Kapillaren und eine Megakapillare, pathognomonisch für Systemisklerose.**