

[ Dieses Dokument ist ausschließlich  
medizinischem Fachpersonal vorbehalten. ]



## Diagnose und Therapie der systemischen Sklerose

*Aktuell existieren bei der systemischen Sklerose sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht keine klar umrissenen Richtlinien. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist bei dieser Entität essenziell. Am 21.11.2011 fanden sich daher Experten unterschiedlicher Fachrichtungen in Wien zu einem Konsensus-Meeting zusammen, um die Eckpunkte des Managements dieser Erkrankung festzulegen.*

**Vorsitz:** Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold, Prim. Univ.-Prof. Dr. Mirko Hirschl

**Teilnehmer:** Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Univ.-Prof. Dr. Franz Karhofer, Priv.-Doz. Dr. Hans-Peter Kiener, Univ.-Prof. Dr. Irene Lang, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Trautinger

### 1. Einteilung

Der Begriff der Sklerodermie wurde 1847 das erste Mal in der Literatur erwähnt. Heute unterscheidet man die systemische (progressive) Sklerose und Sklerodermie-ähnliche Krankheitsbilder wie die zirkumskripte lokalisierte Sklerodermie (Morphea), die Pseudosklerodermie, das Scleroedema Buschke, das Shulman-Syndrom

(eosinophile Faszitis) und das Werner-Syndrom (1).

Je nach Hautbefall kann die systemische Sklerose in eine systemische Sklerose „sine scleroderma“ (Autoantikörper, Raynaud-Syndrom, pathologische Kapillarmikroskopie) sowie in die limitiert kutane und die diffus kutane Erscheinungsform unterteilt werden. Letztere unterscheiden sich in Bezug auf Krankheitsprogression und Ausmaß sowie Schwere des Befalls von Haut und inneren Organen (**Tab.1**) (2).

## 2. Pathogenese

Hypothetisch liegen der systemischen Sklerose folgende pathologische Prozesse zugrunde (3):

- Immunpathologie mit Entzündung
- Vaskulopathie
- Fibrose

Pathogenetisch stehen die Vaskulopathie mit Endothel(zell)schaden und die Störung des Kollagenstoffwechsels mit konsekutiver Sklerose im Vordergrund (**Abb.1**). Die Vaskulopathie ist durch Intimahyperplasie, Fibrose und Gefäßokklusionen charakterisiert (**Abb.2**). Im Rahmen der Sklerose kommt es zur Fibroblastenaktivierung mit extrazellulärer Matrixablagerung. Es ist nicht geklärt, ob Autoantikörper ein Epiphänomen darstellen oder pathogenetische Bedeutung besitzen.

## 3. Klinik

### 3.1. Allgemeine Symptomatik

Bei systemischer Sklerose lässt sich abgesehen vom führenden Symptom des Raynaud-Syndroms keine typische Anamnese erheben, da die Klinik von Ausdehnung und Muster des Organbefalls abhängt. Häufig finden sich uncharakteristische allgemeine Symptome (Schwäche, Antriebslosigkeit) und Entzündungszeichen im Labor.

### 3.2. Vaskuläre Manifestationen

Bei 80% der Patienten stellt das Raynaud-Syndrom das erste Symptom dar, weswegen die initiale Abklärung oft durch Gefäßmediziner erfolgt. Klinisch zeigen die Finger das so-

genannte Tricolore-Phänomen: Abblassen, abgegrenztes Weißwerden (Pallor), dunkelblaue Verfärbung (Zyanose) und konsekutive Rötung (Hyperämie). Im Gegensatz zum primären Raynaud-Syndrom, das in 80% durch eine übersteigerte physiologische Gefäßreaktion auf Kälte oder emotionale Reize gekennzeichnet ist (3 bis 5% der Normalbevölkerung), weist das bei systemischer Sklerose auftretende sekundäre Raynaud-Syndrom eine pathologische Kapillararchitektur auf (Megakapillaren, Hämorrhagien, Rarefizierung der Gefäße). Während das primäre Raynaud-Syndrom typischerweise milder Natur ist und sich meist in der Adoleszenz manifestiert, zählen starke Schmerzintensität, asymmetrische Ausprägung und Beginn nach dem 40. Lebensjahr zu den Charakteristika des sekundären Raynaud-Syndroms.

Digitale Ulzera als Komplikation der Gefäßveränderungen zeigen bei Patienten mit systemischer Sklerose eine hohe Prävalenz (35 bis 60%) (4). Sie bedingen massive Beeinträchtigungen infolge von Schmerzen, Funktionseinschränkung und Entstellung und sind von einer entsprechenden Herabsetzung der Lebensqualität gefolgt. Häufig kommt es zu Infektionen, Osteomyelitis und (Auto-)Amputation; 30% der Patienten mit persistierendem Ulkus entwickeln eine Gangrän (5). Pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) und renale Krise zählen ebenfalls zu den vaskulär bedingten Ausdrucksformen der systemischen Sklerose.

### 3.3. Dermatologische Manifestationen

Das dermatologische Kardinalsymptom der systemischen Sklerose ist die Verhärtung der Haut vornehmlich an Gesicht und Extremitäten. Bei der Untersuchung imponiert die Haut straff

**Tab.1** Klassifikation der systemischen Sklerose (mod. nach LeRoy) (2)

#### limitiert kutane systemische Sklerose (lksS)

- akrale Sklerose
- Kalzinose, Teleangiektasien, Raynaud-Syndrom
- Beteiligung des Gastrointestinaltrakts (GI)
- pulmonal-arterielle Hypertension (PAH)
- Lungenfibrose
- häufig anti-Zentromer-Antikörper
- Fünf-Jahres-Überleben >85%

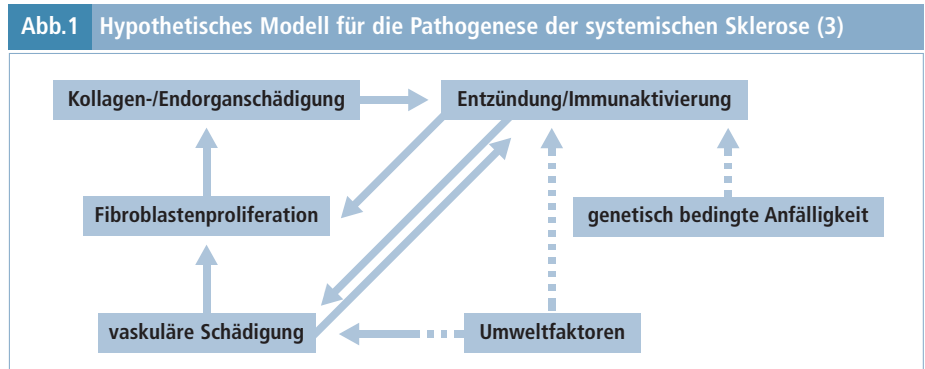
#### diffus kutane systemische Sklerose (dksS)

- diffuse Hautschwellung und Sklerose
- Raynaud-Syndrom
- frühe Beteiligung von Herz, Lunge (interstitielle Lungenerkrankung), Niere und GI
- Muskel-, Gelenkschmerzen
- Fünf-Jahres-Überleben <70%

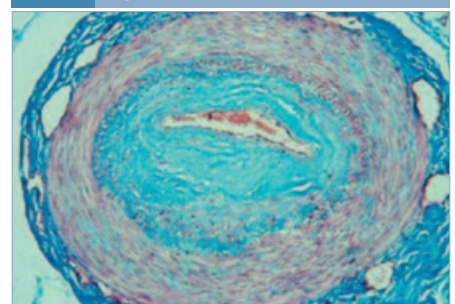
und gespannt; sie lässt sich nicht mehr von der Unterlage abheben. Im Bereich des Gesichts fallen Teleangiektasien, Mikrostomie, Tabaksbeutelmund, Verdickung und Verkürzung des Zungenfrenulums, Maskengesicht und Schnabelnase auf, an den Extremitäten Ödeme („Puffy Hands“, **Abb.3**), Sklerodaktylie (**Abb.4**), Atrophie, Veränderungen des Nagelfalzes, „Pitted Scarring“ und digitale Ulzera (**Abb.4**). Typisch sind weiters Calcinosis cutis, Kontrakturen über Gelenken, Hyper- und Hypopigmentierungen sowie der Verlust von Haarfollikeln und Schweißdrüsen.

### 3.4. Manifestationen an inneren Organen

Bei der systemischen Sklerose handelt es sich um eine Multiorganerkrankung. Ein Befall der



**Abb.2** Gefäßverschluss bei digitalem Ulkus



**Tab.2** ARA-Klassifikationskriterien (6)

<b>Hauptkriterium:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerodermie proximal der Fingergrundgelenke</li> </ul>
<b>3 Nebenkriterien:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerodaktylie</li> <li>• grübchenförmige Narben oder Substanzverlust im distalen Finger- und/oder Zehenbereich</li> <li>• bilaterale basale Lungenfibrose</li> </ul>
Die Klassifikation einer systemischen Sklerose gilt als gesichert, wenn das Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien erfüllt sind.

inneren Organe findet sich primär im Bereich von Lunge und Niere. Die Prognose wird hauptsächlich durch die Ausdehnung der pulmonalen Manifestationen (interstitielle Lungenerkrankung bei bis zu 80% der Patienten, PAH als Spätkomplikation) bestimmt. Als zweite wichtige Organmanifestation beeinflussen renale Komplikationen (renale Krise) die Lebenserwartung. Weitere Organmanifestationen betreffen das Herz (Rhythmusstörungen) sowie den kompletten Magen-Darm-Trakt (Blutungen, Motilitätsstörungen). Eine Ösophagusbeteiligung liegt in ca. 95% der Fälle vor.

**3.4.1. Pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) assoziiert mit Bindegewebserkrankung**

Als das Substrat der PAH gilt analog zu den Veränderungen im Bereich der digitalen Arterien der Verlust von Gefäßen. Die PAH nimmt als Todesursache bei systemischer Sklerose an Bedeutung zu, da durch die verbesserte Therapie eine Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung erreicht werden kann und die Patienten somit häufiger pulmonal-vaskuläre

**Abb.3** „Puffy Hand“ bei systemischer Sklerose



**Tab.3** Häufigste Autoantikörper bei limitierter kutaner systemischer Sklerose (lkSS) und diffuser kutaner systemischer Sklerose (dkSS)

Auto-AK	iIF-Muster	Häufigkeit (%)	Vorkommen
anti-Scl70 (anti-DNA Topoisomerase I)	nuc, hom	5-15 40-78	lkSS dkSS
anti-Zentromer AK (CENP-A, -B)	cent	80-95 5-10	lkSS dkSS
anti-RNA Polymerase III	spec	5-22	dkSS
anti-Fibrillarin-AK (anti-U3-RNP)	nuc	10 5	lkSS dkSS
anti-PM/Scl	spec, nuc	10-20	SS-Overlap

iIF: indirekte Immunfluoreszenz; nuc: nukleolär; hom: homogen; cent: zentromer; spec: speckled (gesprenkelt)

Komplikationen erleben. Eine PAH im Rahmen einer systemischen Sklerose geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher als die idiopathische Manifestation oder andere PAH-Formen. Die pulmonale Venenverschlusskrankheit ist eine besondere Manifestation der Lungengefäß-erkrankung (PAH) bei systemischer Sklerose.

**4. Diagnostik**

Nach wie vor besitzen die ARA-Klassifikationskriterien aus 1980 diagnostische Gültigkeit (Tab.2), allerdings sind sie in Bezug auf frühe Verlaufsformen und die limitierte systemische Sklerose nur wenig sensitiv (6). Eine Revision der Klassifikationskriterien ist jedoch in naher Zukunft zu erwarten.

**4.1. Labordiagnostik**

Vonseiten des Labors stellen Autoantikörper eine wichtige diagnostische Stütze dar. Antinukleäre Antikörper (ANA) sind in über 90% der

Fälle vorhanden, wobei anti-DNA-Topoisomerase I (anti-Scl70) und anti-Zentromer zusammen 80 bis 90% ausmachen (Tab.3). Am Befund soll nicht nur der Titer angegeben werden, sondern auch das Fluoreszenzmuster. Mit systemischer Sklerose assoziierte Antikörper zeigen typischerweise ein nukleoläres oder zentromeres Muster.

Die Bestimmung von ANA sollte idealerweise an einschlägigen Zentren erfolgen. Prinzipiell ist eine einmalige Diagnostik ausreichend, bei einem hartnäckigen Krankheitsbild ohne eindeutige Diagnose bzw. bei begrenztem Therapieerfolg macht jedoch eine halbjährliche bis jährliche Wiederholung des Antikörperprofils Sinn.

**4.2. Vaskuläre Diagnostik**

**4.2.1. Ziele und Methoden**

Die Gefäßdiagnostik verfolgt bei Patienten mit Raynaud-Syndrom folgende Ziele:

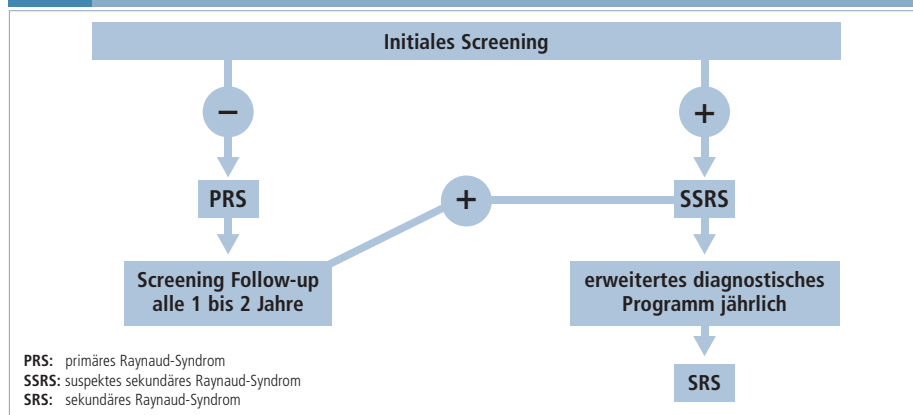
- Objektivierung der vasospastischen Komponente
- Differenzierung zwischen funktionellen und strukturellen Gefäßveränderungen
- Erfassen von Patienten mit sekundärem Raynaud-Syndrom

Ein pathologischer Vasospasmus kann mit verschiedenen Provokationstests (Kälte-Wärme-Test, Thermographie) nachgewiesen werden. Akrale Durchblutungsmessungen, Doppler-Sonographie und Duplex-Sonographie erlauben die Unterscheidung zwischen der funktionellen (vasospastischen) und der strukturellen (okklusiven) Komponente. Wenn diese nicht invasiven

**Abb.4** Sklerodaktylie und digitales Ulkus



Abb.5 Algorithmus zur Erfassung von Patienten mit sekundärem Raynaud-Syndrom



Methoden nicht eindeutig Auskunft geben, kommen digitale Subtraktionsangiographie, CT-Angiographie oder MR-Angiographie zur Anwendung.

#### 4.2.2. Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom

Wesentlich ist die Erfassung von Patienten mit systemischer Sklerose oder einer anderen Grundkrankheit, die mit einem sekundären Raynaud-Syndrom einhergeht. In Spitalskollektiven von Raynaud-Patienten weisen 60 bis 65% ein primäres Raynaud-Syndrom, 20 bis 25% ein suspektes sekundäres Raynaud-Syndrom (vermutete Grundkrankheit, die sich aber dem aktuellen Nachweis entzieht) und 5 bis 10% ein etabliertes sekundäres Raynaud-Syndrom auf (7,8,9).

Beim initialen Screening findet sich als Ursache des sekundären Raynaud-Syndroms in mehr als 50% der Fälle eine Nicht-Autoimmunerkrankung (pAVK, Thrombangitis obliterans, endokrinologische oder hämatologische Grunderkrankungen, medikamentös induzierte sekundäre Raynaud-Syndrome). In weniger als 50% liegt eine Autoimmunerkrankung vor, davon weisen ca. 15% der Patienten eine systemische Sklerose auf. Pro Jahr durchlaufen 2% der Patienten einen Shift vom primären zum sekundären Raynaud-Syndrom; in dieser Gruppe überwiegen die Autoimmunerkrankungen und der Anteil der Patienten mit systemischer Sklerose beträgt 25%.

Mithilfe eines initialen Screenings (Anamnese, klinische Untersuchung, komplette angiologische Untersuchung inklusive Kapillarmikroskopie, Lungenröntgen, Handröntgen, Laborchemie) wird zwischen primärem und suspektem

sekundärem Raynaud-Syndrom unterschieden (Abb.5). Weisen die Screening-Befunde auf ein suspektes sekundäres Raynaud-Syndrom hin, kommt das erweiterte diagnostische Programm mit dem Ziel der Identifikation einer Grundkrankheit zum Einsatz. Dieses Vorgehen wird im Rahmen eines jährlichen Screenings wiederholt, bis ein sekundäres Raynaud-Syndrom etabliert werden kann. Wenn bei der initialen Untersuchung alle Befunde negativ ausfallen, liegt ein primäres Raynaud-Syndrom vor. Auch diese Patienten werden jährlich gescreent und im Anlassfall mit dem erweiterten diagnostischen Programm abgeklärt. Risikofaktoren für einen Transit von primär zu sekundär sind unter anderem positive ANA, ANA >1:160, pathologische Kapillarmikroskopie, Auftreten im späteren Lebensalter und hohe Schmerzintensität.

#### 4.2.3. Unterscheidung zwischen Mikro- und Makroangiopathie

Eine Mikroangiopathie kann mittels Kapillarmikroskopie (Evaluierung der mikrovaskulären Struktur), Laser-Doppler-Flowmetrie und transkutaner Sauerstoffdruckmessung (eher experimentell) sowie Thermographie (Evaluierung der mikrovaskulären Funktion) diagnostiziert werden. Pathologische Befunde in der Kapillarmikroskopie sind Prädiktoren für den Übergang vom primären zum sekundären Raynaud-Syndrom, auch erlauben sie die Differenzierung von Autoimmunerkrankungen und eine Stadieneinteilung der systemischen Sklerose.

Während die Mikroangiopathie zur Entstehung digitaler Ulzerationen prädisponiert, stellt die Makroangiopathie einen Risikofaktor für

Ischämien dar. Zunehmende Evidenz weist auf einen mit der systemischen Sklerose assoziierten Befall der großen Gefäße hin (10,11,12). Eine symptomatische pAVK wird in 22% beobachtet, ein Befall der A. ulnaris in bis zu 63%. Der Doppler-Index erweist sich in 40% als pathologisch. Für die Abklärung einer Makroangiopathie werden die Erhebung der Klinik und eine angiologische Basisuntersuchung (Doppler-Sonographie, Oszillographie) sowie eine akrale Durchblutungsmessung empfohlen. Zur morphologischen Begutachtung reicht meist die Duplex-Sonographie aus; bei potenziellen therapeutischen Konsequenzen wird eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt.

#### 4.2.4. Systemische Sklerose und Atherosklerose

Bekannt ist die Assoziation von Autoimmunerkrankungen mit atherosklerotischen Veränderungen bei systemischer Sklerose, Lupus erythematoses und rheumatoider Arthritis. Aufgrund der verbesserten Lebenserwartung werden kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit systemischer Sklerose mittlerweile vermehrt beobachtet (13,14,15).

Die Erfassung verschiedener Surrogatmarker (Intima-Media-Dicke der A. carotis, koronarer Kalzium-Score etc.) erlaubt eine Risikoevaluierung. Eine Meta-Analyse detektierte eine erhöhte Intima-Media-Dicke der A. carotis bei Patienten mit systemischer Sklerose im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (16).

### 4.3. Dermatologische Diagnostik

Meistens geben die Inspektion und die Prüfung der Hautkonsistenz unzweifelhaft Aufschluss über das Vorliegen einer systemischen Sklerose. Eine Hautbiopsie ist lediglich für die Differenzierung gegenüber selteneren Sklerodermie-ähnlichen Erkrankungen wie dem Shulman-Syndrom oder dem Sklerödema Buschke hilfreich.

### 4.4. Diagnostik im Bereich der inneren Organe

#### 4.4.1. Diagnostik und Screening der pulmonal-arteriellen Hypertension (PAH)

Es ist nicht möglich, klinisch eine Frühform der PAH zu diagnostizieren. Bei unauffälligem physi-

kalischem Status findet sich eine herabgesetzte Belastbarkeit mit verminderter Gehstrecke und rasch eintretender Dyspnoe. Sobald eine PAH bei systemischer Sklerose erwiesen ist, muss sie unabhängig von der WHO-Klasse behandelt werden.

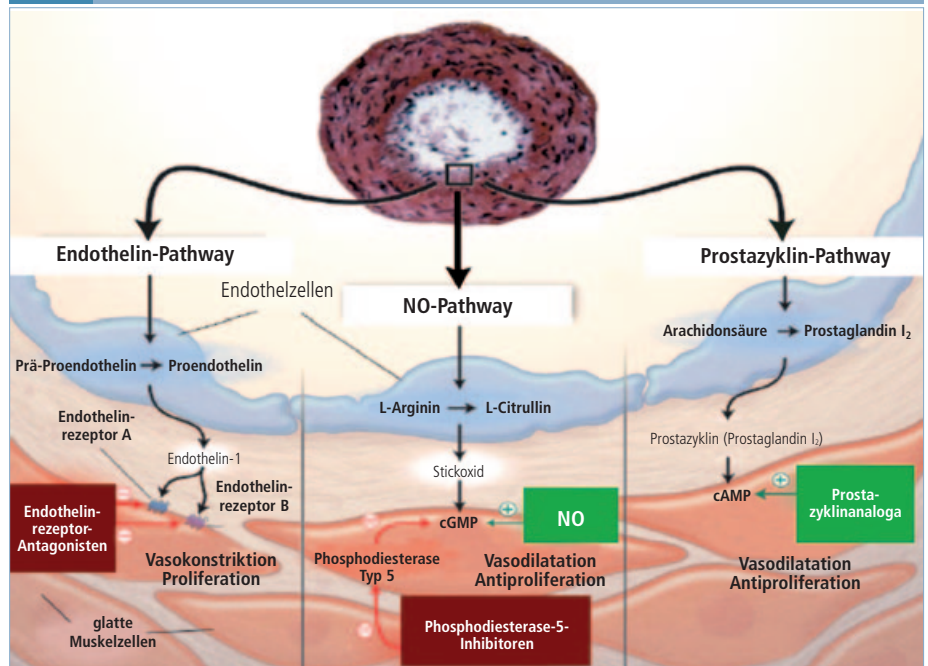
Patienten mit systemischer Sklerose weisen sowohl prä- als auch postkapilläre Formen der pulmonalen Hypertension auf (definiert durch einen pulmonalkapillären Verschlussdruck von <15mmHg bzw. >15mmHg). Die Leitlinien empfehlen eine transthorakale Echokardiographie und eine Lungenfunktionstestung einmal jährlich. Wegen der Malignität der PAH bei Systemischer Sklerose ist es unsere Vorgehensweise, eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchzuführen, wenn die CO-Diffusionskapazität (DLCO/VA oder DLCO) <60% des Referenzwerts liegt und/oder wenn in der Echokardiographie der Verdacht auf eine pulmonale Hypertension besteht. In einer französischen Studie lebten nach acht Jahren fast 70% der Patienten, die bei einem Screening identifiziert wurden, während in der Gruppe der aufgrund von Symptomen diagnostizierten Personen nur mehr 20% am Leben waren (17). Dieser Vergleich führt die Dringlichkeit des PAH-Screenings vor allem bei Patienten mit systemischer Sklerose vor Augen.

Diagnostisch kommen Ventilations-Perfusions-Scan, CT (Parenchymveränderungen) mit CT-Angiographie (Identifikation von Thromben) und Angiographie der A. pulmonalis zum Einsatz. Sehr häufig entwickeln die Patienten erst im Stadium ausgedehnter Gefäßveränderungen PAH-Symptome. Einen Ausweg bietet hier das Screening, mit dem die Wahrscheinlichkeit, die Krankheit frühzeitig zu erkennen, verdoppelt werden kann.

#### 4.4.2. Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankung

Aufgrund der Häufigkeit (75 bis 80%) und der prognostischen Bedeutung der interstitiellen Lungenerkrankung sollten alle Patienten am Beginn der Erkrankung sowie im weiteren Krankheitsverlauf (halbjährlich bis jährlich) diesbezüglich untersucht werden. Die interstitielle Lungenerkrankung weist in der frühen Krankheitsphase meist eine ausgeprägte inflammatorische Komponente auf. Entzündliche Prozesse in der Alveolarwand mit Ödem und Bildung hyaliner Membranen werden in

Abb.6 Pharmakologische Ansatzpunkte in der Therapie der Vaskulopathie (18)



der hochauflösenden CT als Milchglasverschattungen sichtbar; ebenso spricht eine rasche Verschlechterung der Lungenfunktion (restriktive Ventilationsstörung, Diffusionskapazität) für ein aktives entzündliches Geschehen. Diese Befunde sollten zur therapeutischen Intervention Anlass geben.

#### 4.4.3. Diagnostik der renalen Krise

Das plötzliche Auftreten einer arteriellen Hypertonie verbunden mit Beinödemen und einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen) bei lediglich milder Proteinurie weist auf eine drohende renale Krise hin. Besonders gefährdet sind Patienten mit einer diffus kutanen systemischen Sklerose und Kontrakturen, bei denen auch Autoantikörper gegen RNA-Polymerase vorliegen. Darüber hinaus gilt eine Kortisontherapie in höheren Dosen als Risikofaktor.

Das pathologische Korrelat der renalen Krise ist eine thrombotische Mikroangiopathie, die histologisch von einem hämolytisch-urämisches Syndrom oder einer malignen Hypertonie nicht zu unterscheiden ist. Es finden sich Mikrothromben und eine konzentrische zwiebelschalenartige Intimahyperplasie der kleinen Nierenarterien bis hin zur Gefäßobliteration. Im Labor sind Zeichen der mikroangiopathischen Hämolyse (Fragmentozyten im Differenzialblutbild, LDH-Erhöhung)

und eine Thrombozytopenie nachweisbar. Aufgrund der Vaskulopathie kommt es zur Minderperfusion des Nierenparenchyms mit fortschreitender Abnahme der Nierenfunktion (Anstieg des Serumkreatinins, Oligurie/Anurie).

## 5. Therapie

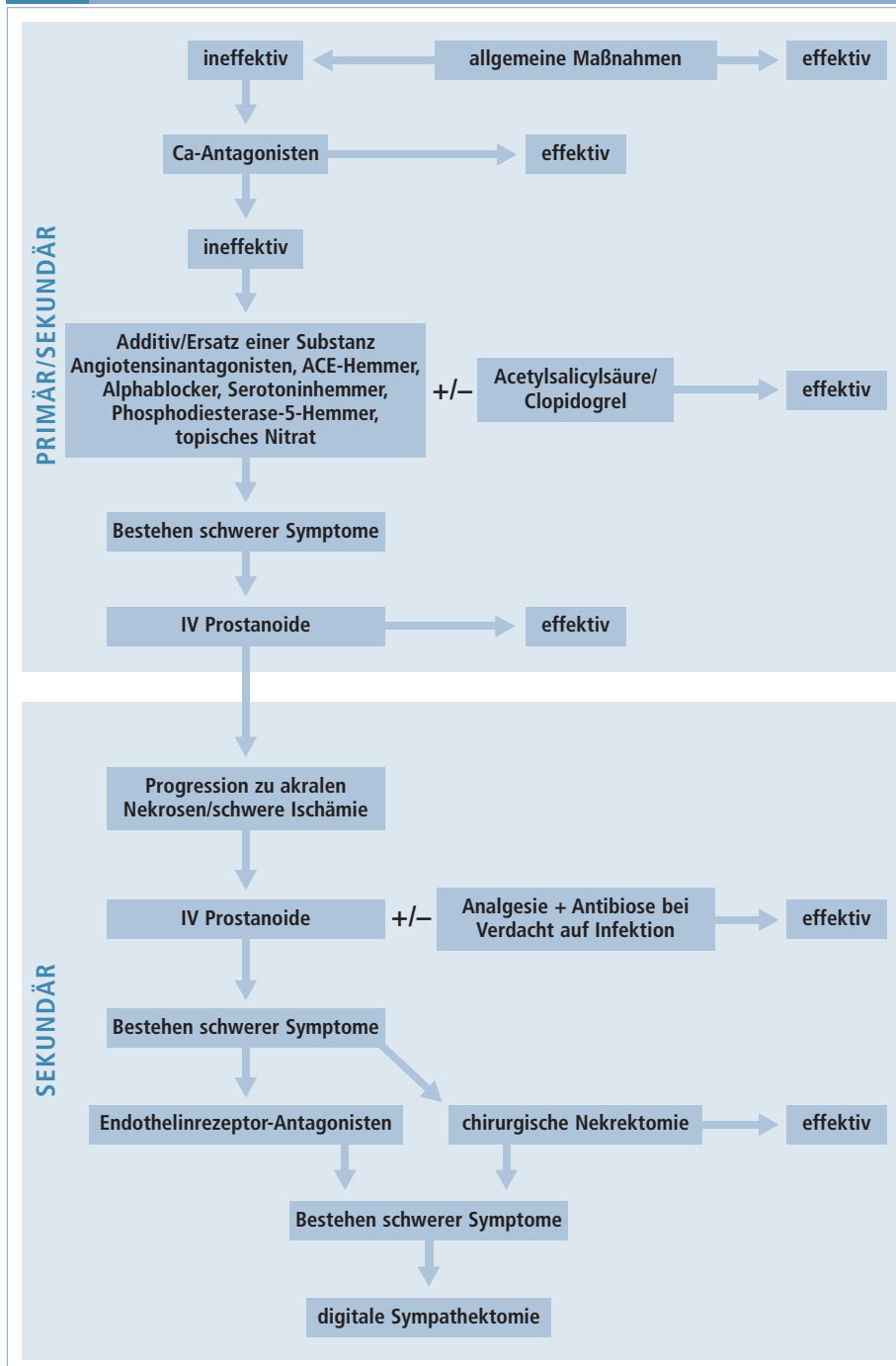
### 5.1. Therapie des Raynaud-Syndroms

Eine Beeinflussung der Vaskulopathie ist über den Endothelin-Pathway, den NO-Pathway und den Prostazyklin-Pathway möglich (Abb.6) (18).

Der Übersichtsartikel von Herick et al. stellt das Management des Raynaud-Syndroms bis hin zur Therapie akraler Läsionen dar (Abb.7) (19).

Wenn allgemeine Maßnahmen (Kälteschutz) nicht ausreichen, wird eine Reihe von Medikamenten bis hin zu intravenösen Prostanoiden und Endothelinrezeptor-Antagonisten empfohlen. Für den Kalziumkanalblocker Nifedipin wurde ein moderater Effekt auf Häufigkeit und Schweregrad der Raynaud-Attacken nachgewiesen, nicht aber auf das Abheilen digitaler Ulzera (20). Alpha-1-Antagonisten bewirken laut Cochrane-Review ebenfalls nur einen mäßigen Benefit bezüglich Raynaud-Syndrom und digitalen Ulzera (21). Zur Wirksamkeit von Antagonis-

Abb.7 Management des Raynaud-Syndroms (19)



die Verabreichung über mindestens zehn Tage bis maximal 21 Tage erfolgen. Der Endothelinrezeptor-Antagonist Bosentan führte in der RAPIDS-1-Studie gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Zahl neuer Ulzerationen (-48%; p=0,008) sowie zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Entwicklung neuer Ulzera (p=0,0042) (25). Auch in der RAPIDS-2-Studie konnte im Vergleich zu Placebo eine raschere Abheilung digitaler Ulzera über 24 Wochen erreicht werden (26). In einer Studie mit kleiner Fallzahl zeigte sich ein positiver Trend für eine raschere Ulkusheilung, wenn nach einer Iloprost Infusionsserie Bosentan verabreicht wurde im Vergleich zu einer Bosentan Monotherapie. (27) Derzeit ist der Endothelinrezeptor-Antagonist Bosentan die einzige zugelassene Therapieoption zur Behandlung der digitalen Ulzerationen.

Unter den Phosphodiesterase-5-Hemmern hat sich orales Cilostazol in Bezug auf Frequenz und Schweregrad der Raynaud-Attacken als ineffektiv erwiesen (28). Für orales Sildenafil ergab eine randomisierte, kontrollierte Studie eine Abnahme und Verkürzung der Attacken mit einer gleichzeitigen Verbesserung des Kapillarflusses und Reduktion der digitalen Ulzera (29). Zwei doppelblinde Crossover-Studien erbrachten dagegen kontroverielle Ergebnisse. Als generelles Problem der Phosphodiesterase-5-Hemmer-Studien kann die kurze Beobachtungsdauer genannt werden. Eine innovative Möglichkeit ist die topische Nitrattherapie mit der neuen Nitroglyzerinformel MQX-503. Nach dem Auftragen auf die Ulzera führt diese Substanz im Vergleich zu Placebo sowohl zu einer Verbesserung des Raynaud-Syndroms als auch zu einer Beschleunigung der Abheilung (30).

Als weitere potenzielle Therapieoptionen wurden Statine (aktuell unzureichende Evidenz für eine Empfehlung als Standardtherapie bei primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom), Antioxidanzien (nur wenige Studien), topisches Vitamin-E-Gel, Botulinumtoxin und Thrombozytenaggregationshemmer untersucht. Für letztere besteht zwar eine gute Rationale, aufgrund fehlender Daten ist ihr Benefit jedoch fraglich. Evaluiert werden derzeit Treprostinil, diverse Phosphodiesterase-5-Hemmer, Endothelin-1-Rezeptorantagonisten und RhoA-/Rho-Kinase-Inhibitoren. Chirurgische Eingriffe (thorakale Sympathektomie) werden nur sehr selten

ten des Renin-Angiotensin-Systems liegen kontroverse Daten bei geringen Fallzahlen vor. Captopril scheint (im Gegensatz zu Enalapril) einen gewissen Effekt auf das Raynaud-Syndrom auszuüben, der Einfluss auf digitale Ulzera wurde in der entsprechenden Studie jedoch nicht bewertet (22). Losartan war Nifedipin hinsichtlich der Raynaud-Symptomatik deutlich überlegen, nicht aber in Bezug auf die Abheilung digitaler Ulzera (23).

Prostazyklinanaloga (hauptsächlich Iloprost) wurden bei digitalen Ulzera an insgesamt 332 Patienten mit systemischer Sklerose randomisiert untersucht. Es fand sich eine deutliche Reduktion der Schmerzattacken sowie der digitalen Läsionen (24). Unter intravenöser Therapie ließen sich bessere Ergebnisse erzielen als unter oraler Behandlung. Im Hinblick auf die Therapiedauer existieren unterschiedliche Schemata, wie die Praxis jedoch zeigt, sollte

Tab.4 Materialien zur Wundbehandlung

Material	Beschreibung
Semipermeable Folien	Selbstklebende Polyurethanfolien
Hydrokolloide/Hydropolymere	Selbstklebende Platten
Schaumstoffe	Polyurethanschaumplatten
Hydrogele	Nicht klebende Wundgele
Alginate/Hydrofasern	Quellende Fasern für Hohlräume
Superabsorber	Stark saugende Polymere
Salbentülle	Nicht klebend, nicht okklusiv

durchgeführt. Die Datenlage ist hier widersprüchlich; eine rezente Metaanalyse erbrachte erstaunlich gute Outcomes, die in der Praxis nicht immer nachvollziehbar sind (31).

## 5.2. Lokalthherapie chronischer Wunden

Die systemische Therapie steht im Mittelpunkt des Managements der systemischen Sklerose, jedoch besitzt auch die Lokalthherapie einen nicht unwesentlichen Stellenwert. Da es auf diesem Gebiet kaum kontrollierte Studien gibt, sondern höchstens Fallserien und Einzelfallberichte, existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen. Digitale Ulzera bei systemischer Sklerose werden daher nach den Richtlinien der modernen Wundbehandlung genauso behandelt wie chronische Wunden anderer Ätiologie. Dementsprechend umfassen die Ziele neben Schmerzberkämpfung und Erhaltung der Lebensqualität

- Wundreinigung
- Granulationsförderung
- Epithelisierung und Wundverschluss
- Prophylaxe

Für die Reinigung der Ulzera genügt physiologische Kochsalzlösung, wenn die Infektionsgefahr niedrig ist. PVP-Jod, Octenidin mit Phenoxyethanol und Polihexanid weisen eine breite antiseptische Wirkung auf, Silber besitzt dagegen keinen dokumentierten Stellenwert. Obsolet sind Wasserstoffperoxid und Farbstoffe. In Bezug auf die Entfernung von Belägen nach der Säuberung ist das chirurgische Débridement am effizientesten, subjektiv jedoch schmerzhaft und vermutlich langfristig nicht zielführend. Moderne Optionen bestehen in der

enzymatischen Wundreinigung und dem autolytischen Débridement, das mit Substanzen durchgeführt wird, die zu einer durch das eigene Wundsekret geförderten Auflösung der Beläge führen.

Vorgefertigte Fingerverbände sind ideal, da andere Verbände nur schlecht halten. Okklusive Dressings fördern die Wundheilung durch das eigene Wundsekret. Die Auswahl der Verbandstoffe soll auf die Bedürfnisse und Fähigkeiten des Patienten (Verbandwechsel zu Hause) und die Erfahrung des Behandlers (eigene Expertise ist Voraussetzung für die Verordnung eines Verbandes) abgestimmt werden. Materialien zur modernen Wundbehandlung sind in **Tabelle 4** aufgelistet.

Nicht angewandt werden sollen:

- Wasserstoffsuperoxid, Perubalsam
- Topische Antibiotika
- Farbstoffe (Pyoktanin, Mercurchrom)
- Okklusive Verbände auf infizierten oder tiefen Wunden
- Stark saugende Verbände auf trockenen Wunden

Als prophylaktische Maßnahmen sind Hautpflege sowie die Vermeidung von Kälte, Traumen und Nikotin indiziert. Ein essenzieller Punkt des Managements besteht in der möglichst frühzeitigen Verordnung einer physikalischen Therapie, da mit dieser Maßnahme der Entstehung von Kontrakturen und anderen Einschränkungen vorbeugt werden kann.

## 5.3. Therapie des Befalls der inneren Organe

Für die systemische Beherrschung der Entzündung stehen heute potente Medikamente zur

Verfügung, allerdings konnte bisher keine einzelne Substanz identifiziert werden, die gleichzeitig auch gegen die Fibrose aktiv ist. Getestet wurden in diesem Kontext unter anderem Rituximab, Mycophenolat, Antithymozytenglobulin, Methotrexat, Cyclosporin A und Imatinib. Bis dato liegen lediglich anekdotische Berichte zu günstigen Effekten in Einzelfällen vor; kontrollierte Studien fehlen. Eine andere experimentelle Therapie besteht in der autologen Stammzelltransplantation, die mit einer relativ hohen Mortalität behaftet ist.

### 5.3.1. Pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) assoziiert mit Bindegeweberkrankung

Eine Patientenstratifikation nach Risiko erlaubt der auf Basis des REVEAL-Registers entwickelte Risikokalkulator, der die systemische Sklerose als separaten Risikofaktor listet (32). Grundlegende therapeutische Maßnahmen beinhalten Impfung, Verordnung von Diuretika, Antikoagulation, Sauerstoffgabe und Schwangerschaftsverhütung (33). Auf jeden Fall soll die Zuweisung des Patienten an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.

Im Gegensatz zu einer abwartenden Strategie ermöglicht ein aggressives Vorgehen („hit hard and early“) das Ausschöpfen der Benefits der einzelnen Therapien ohne Zeitverlust. Insgesamt konnte die Mortalität der PAH durch die modernen medikamentösen Optionen beträchtlich gesenkt werden.

### 5.3.2. Interstitielle Lungenerkrankung

Bei der systemischen Sklerose tritt die interstitielle Lungenerkrankung meist in Form einer NSIP (Non-Specific Interstitial Pneumonitis) auf. Als einziger Wirkstoff hat Cyclophosphamid in kontrollierten Untersuchungen einen therapeutischen Effekt gezeigt. Die Substanz kann in Form monatlicher i.v.-Bolusgaben über mindestens sechs Monate zur Anwendung kommen, wobei die Dosis an Alter, Körperoberfläche, Nierenfunktion und Leukozyten-Nadir (Folgedosen) angepasst wird. Bei (suspekter) Unverträglichkeit stellt Azathioprin eine Alternative dar, meist in Kombination mit niedrig dosiertem Kortison. Höhere Kortisondosen sind bei systemischer Sklerose aufgrund des Risikos der Entwicklung renaler Krisen zu vermeiden. Einzelberichten zufolge zeigen auch Imatinib und Rituximab einen Benefit, hier bedarf es allerdings weiterer Untersuchungen, um eine tatsächliche Effektivität



tät nachzuweisen. Zur Frage der Erhaltungstherapie gibt es keine letztgültige Empfehlung, wenn die Therapie aber erfolgreich war (Reduktion oder Verschwinden der Milchglasverschattungen), ist die Gabe von Azathioprin oder einem nur mehr halbjährlichen Cyclophosphamid-Bolus Usus.

Insgesamt profitieren Patienten mit einem aktiv entzündlichen Geschehen von einer Cyclophosphamid-Therapie; in diesen Fällen kann eine fortschreitende Lungenfibrose am ehesten verhindert werden.

### 5.3.3. Renale Krise

Der Einsatz von ACE-Hemmern in höchsten Dosen (initial 12,5mg pro Tag, Steigerung in 4 bis 6-stündigen Intervallen auf bis zu 450mg Captopril pro Tag) hat die Prognose deutlich verbessert. Entscheidend ist eine aggressive Blutdruckkontrolle, die eine Verordnung weiterer Antihypertensiva aus anderen Substanzklassen (Kalziumkanalblocker, Alphablocker) not-

wendig machen kann. Zwar lässt sich das terminale Nierenversagen durch die ACE-Hemmertherapie nicht immer verhindern, offenbar findet aber eine Rückbildung der Intimahyperplasie in den renalen Arterien statt, sodass noch nach vielen Monaten günstige Effekte zutage treten können. Nierentransplantationen werden daher frühestens nach einer zwölfmonatigen Hämodialyse anberaunt.

### 5.3.4. Gastrointestinale Manifestationen

In der Therapie gastrointestinaler Manifestationen kann lediglich auf symptomatische Maßnahmen zurückgegriffen werden. Symptome der Refluxkrankheit lassen sich mit Protonenpumpenblockern sehr gut behandeln. Bei Hypomotilität des Ösophagus können Prokinetika (Metoclopramid) und eventuell hochdosiertes Erythromycin gute Dienste leisten. Die Motilitätsstörung führt häufig auch zu einer bakteriellen Überwucherung mit Durchfällen, weshalb in dieser Situation Antibiotika indiziert sind (Tetracyclin,

Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim, Ciprofloxacin, Metronidazol). Aus ernährungsmedizinischer Sicht sollten Folgeerscheinungen wie Malabsorption und Vitaminmangel Berücksichtigung finden.

## 6. Verlaufskontrollen

Bei Patienten mit systemischer Sklerose werden klinische Kontrollen in dreimonatigen Abständen empfohlen, wobei sich die Auswahl der Untersuchungen nach der individuellen Krankheitsaktivität richtet. Ein ausführliches Staging sollte mindestens einmal pro Jahr erfolgen.

Im Sinne eines optimalen Managements der betroffenen Patienten kann die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Angiologie, Rheumatologie, Kardiologie, Dermatologie und den anderen involvierten Spezialitäten im Bereich der Inneren Medizin und der Chirurgie nicht genug betont werden.

### REFERENZEN:

(1) Kiener HP, Petera P, Systemische Sklerose. In: Praktische Rheumatologie. Dunke A et al., Hrsg, Springer 2011 (2) LeRoy EC et al., Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205 (3) Charles C et al., Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006; 367: 1683-1691 (4) Steen V et al., Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48 Suppl 3: iii19-24 (5) McLaughlin VV et al., Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249 (6) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590 (7) Heidrich H et al., Clinical characteristics of primary, secondary and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long-term follow-up. *Vasa* 2008; 37: 3-25 (8) Hirschl M et al., Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 1974-1981 (9) Ziegler S et al., Long-term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 343-347 (10) Ngian GS et al., Cardiovascular disease in systemic sclerosis – an emerging association? *Arthritis Res Ther* 2011; 13(4): 237 (11) Herrick A, Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 89-114 (12) Allamore Y et al., Hand vascular involvement assessed by magnetic resonance angiography in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism* 2007; 56: 2747-2754 (13) Mok MY & Lau CS, The burden and measurement of cardiovascular disease in SSC. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 430-434 (14) Nossent J et al., Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007; 16(5): 309-317 (15) Wolfe F et al., Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(1): 36-40 (16) Au K et al., Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2078-2090 (17) Humbert M et al., Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3522-3530 (18) Humbert M, Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-1436 (19) Herrick A, Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 555-561 (20) Thompson AE et al., Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheum* 2001; 44: 1841-1847 (21) Pope J et al., Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000956 (22) Wood H et al., Renin-angiotensin system mediators and Raynaud's phenomenon. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1998-2002 (23) Dziadzio M et al., Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646-2655 (24) Pope J et al., Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000953 (25) 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 (26) Seibold JR, ACR 2005; Abstract L2/477 (27) Hafner F et al., The effect of a sequential therapy of bosentan and iloprost versus a monotherapy with bosentan in the treatment of scleroderma related digital ulcers. Accepted for publication in *Angiology* 2012 (28) Rajagopalan S et al., Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1310-1315 (29) Fries R et al., Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-2985 (30) Chung L et al., MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60(3): 870-877 (31) Covelliers HM et al., Thoracic sympathectomy for digital ischemia: a summary of evidence. *J Vasc Surg* 2011; 54: 273-277 (32) Benza RL et al., Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122(2): 164-172 (33) Barst RJ et al., Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): 78-84

020/04 2012

**IMPRESSUM:** Consensus ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead. **Redaktion:** Dr. Judith Moser. **Hinweis:** Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Mit finanzieller Unterstützung der Firma Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Donau Forum Druck GmbH, Wien; Gedruckt nach den Richtlinien des Österreichischen Umweltzeichens gem. RL-UZ 24, UW-Nr. 785

