

# Systemische Sklerodermie

## Systemic Scleroderma



K. Kremer<sup>1</sup>, D. Dumitrescu<sup>2</sup>, W. von Bartenwerffer<sup>1</sup>, J. Schuster<sup>1</sup>, N. Hunzelmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universität zu Köln

<sup>2</sup>Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln

### VNR

2760512012137990472

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1257175>  
Akt Dermatol 2012; 38:  
44–52 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

#### Kim Kremer

Klinik für Dermatologie  
und Venerologie  
Klinikum der Universität zu Köln  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[kim.kremer@uk-koeln.de](mailto:kim.kremer@uk-koeln.de)

### Lernziele



Kenntnisse über:

- ▶ Pathogenese der systemischen Sklerodermie
- ▶ Einteilung
- ▶ Diagnostik
- ▶ Therapie
- ▶ neue Therapieaussichten
- ▶ DNSS (Deutsches Netzwerk für systemische Sklerodermie)

### Pathogenese der systemischen Sklerodermie



Bei der systemischen Sklerodermie (SSc) handelt es sich um eine komplexe, fibrosierende Bindegeweberkrankung, die mit der Haut auch innere Organe befällt. Die Pathogenese ist komplex und multifaktoriell, grundlegende pathophysiologische Mechanismen sind hier Vaskulopathie, Entzündung und Fibrose. Es ist anzunehmen, dass eine Autoimmunreaktion auf der Basis einer genetischen Prädisposition ursächlich an der initialen Pathogenese der systemischen Sklerodermie beteiligt ist [1]. Die bei fast allen Patienten nachweisbaren, teilweise krankheitsspezifischen Autoantikörper sind Ausdruck dieses Autoimmunprozesses. Die auf eine entzündliche Reaktion folgende Fibrose, welche für die Sklerodermie charakteristisch ist, resultiert aus einer Überproduktion von Kollagen und anderen Komponenten der Extrazellulärmatrix durch aktivierte Fibroblasten bzw. Myofibroblasten. Neben intrinsischen Einflüssen, wie Hypoxie, konnten fibrotisch, autokrin und parakrin wirkende Mediatoren identifiziert werden, unter denen PDGF (platelet derived growth factor), TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) und CTGF (connective tissue growth factor) zentrale Rollen zukommen.

Die Pathogenese der systemischen Sklerodermie ist multifaktoriell und hauptsächlich durch Vaskulopathie, Entzündung und Fibrose von Haut und Organen gekennzeichnet.

Die vaskulären Veränderungen treten früh auf und werden u. a. durch ein Ungleichgewicht neuraler und endothelialer Mediatoren verursacht. Für die exzessive Vasokonstriktion wird eine vermehrte Produktion von Endothelin bei gleichzeitiger Verminderung von Nitritoxid beschrieben [2]. Diese Vasokonstriktion kann bis hin zur Ischämie führen, die bei chronischer Verlaufsform mit strukturellen vaskulären Schäden assoziiert ist: Die erhöhte Permeabilität der Gefäße und die Leukozytenrekretion führen zu Endothelzellschäden und Mikrothromben sowie zur vermehrten Freisetzung von PDGF. Dieses pathologische „Remodelling“ der Gefäße führt zur Verengung bis hin zur vollständigen Obliteration [3].

### Einteilung



Die Sklerodermie hat eine Inzidenz von ca. 4–20 Patienten pro 100 000 Einwohner und zählt somit zu den seltenen Erkrankungen. Frauen sind deutlich häufiger betroffen, der Altersgipfel liegt bei ca. 40–50 Jahren [4]. Bei Männern sind die Verläufe häufig ungünstiger als bei Frauen. Bei ca. 90% der Patienten tritt initial das charakteristische Raynaud-Phänomen auf. Es handelt sich um periphere, anfallsweise auftretende Vasospasmen, vorzugsweise an Händen und Füßen. Es treten eine Ischämie, konsekutiv eine Zyanose und reaktiv eine Hyperämie auf. Diese Phänomene sind meistens schmerzhaft und führen zu charakteristischen blassen, rötlichen und bläulichen Verfärbungen der Finger und/oder Zehen (Tricolore-Phänomen). Nachfolgend kann es zur Schwellung der Hände kommen, dies wird auch als Stadium oedematosum bezeichnet. Schließlich können sich im Endstadium eine Sklerose und eine Induration ausbilden. Im Stadium sclerosum ist besonders die Beweglichkeit der Finger, aber auch der Hände und Füße beeinträchtigt (dermatogene Kontrakturen), die Haut lässt sich nicht mehr in Falten abheben. Es kommt zur sogenannten Sklerodaktylie, die Finger zeigen sich krallenartig in Beugekontraktur gespreizt (Abb. 1).

Im weiteren Verlauf kann es durch die kontinuierliche Ischämie und die Gefäßveränderungen zu digitalen Ulzerationen kommen, die auch als Rattenbissnekrosen bezeichnet werden (☛ Abb. 2). In schweren Fällen erscheinen die Endglieder wie zugespitzt, es kommt zu den sogenannten Madonnenfingern. Häufig ist auch die Gesichtshaut von der Fibrose betroffen, wobei hier besonders die Mikrostomie und die sklerodermatische Amimie zu erwähnen sind. Die Nase wirkt spitz, die Lippen verschmälern sich (☛ Abb. 3). Durch die Sklerosierung des Zahnhalteapparats kann es zum Zahnausfall kommen, die Zahnhäse können aufgrund des sklerosierten Zahnfleisches frei liegen. Eine Beteiligung des Bewegungsapparats wird bei jedem 2. Patienten beschrieben. Sie reicht von einer Muskelentzündung mit erhöhten Kreatinkinase-Werten und Muskelatrophie bis zu einer erosiven Arthritis. Durch die entzündliche Beteiligung der Sehnenscheiden kann es zum sogenannten Sehnenreiben kommen, die Fibrose der Haut kann zu ausgeprägten Kontrakturen führen.

Die meisten Patienten leiden an einem Raynaud-Phänomen als Erstsymptom einer Sklerodermie.

Des Weiteren kommt es im Verlauf in der Regel zu einem Befall der inneren Organe. Besonders häufig ist der Gastrointestinaltrakt in Mitleidenschaft gezogen. Bei einem Großteil der Patienten kommt es aufgrund einer atonischen Dilatation des Ösophagus sowie dem Verlust der Peristaltik im unteren Ösophagusdrittel zur Dysphagie und zum Reflux bis hin zur Refluxösophagitis. Hier besteht die Gefahr der Entwicklung einer Barrett-Metaplasie. Außerdem kann es zur Gastroparese, zu Diarrhöen, zur Malabsorption und Obstipation kommen [5]. Bei pulmonaler Beteiligung können aufgrund der assoziierten Fibrose Dyspnoe und Diffusionsstörungen auftreten. Eine weitere gefürchtete Komplikation ist die pulmonal arterielle Hypertonie, welche einerseits sekundär durch die pulmonale Fibrose, aber auch durch pulmonal vaskuläre Umbauprozesse entstehen kann – und in diesem Fall als eigenständige Form der pulmonalen Hypertonie angesehen wird (assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie bei Bindegewebskrankungen: APAH). Es kann dadurch zur ausgeprägten Rechtsherzbelastung bis hin zur kardialen Dekompensation kommen. Andere Formen der kardialen Beteiligung sind die interstitielle Myokardfibrose, welche die diastolische Erschlaffung behindern kann. Sämtliche Herzabschnitte können befallen werden, sodass das klinische Bild Herzrhythmusstörungen, Tachykardien, Vorhofflimmern, AV-Block und auch andere EKG-Veränderungen umfasst.

Die Nierenbeteiligung zeigt bei Sklerodermie unterschiedliche Ausprägung und reicht von Proteinurie bis hin zur renalen Krise, die auch zur ter-



**Abb. 1** Sklerodermiebefall der Hand im Stadium oedematosum. An allen Fingern ist eine teigige Schwellung mit beginnender Bewegungseinschränkung zu sehen. Hier kommt es zur Fixierung der Fingergelenke in mittlerer Beugstellung. (Bild: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Köln)



**Abb. 2** Digitus II und Digitus IV weisen ausgeprägte Endgliednekrosen auf. (Bild: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Köln)



**Abb. 3** Bei der Patientin zeigt sich eine Mikrostomie. Die Lippen sind verschmälert, die Mundöffnung ist eingeschränkt. (Bild: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Köln)

minalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit führen kann.

Die systemische Sklerodermie befallt in abnehmender Häufigkeit den Ösophagus und den Gastrointestinaltrakt, die Lunge, das Herz und die Nieren. Die Prognose der Patienten wird hauptsächlich durch die Organbeteiligung determiniert.



**Abb. 4** Typisches Bild einer Poikilodermie bei einem Patienten mit diffuser systemischer Sklerodermie. Man beachte hier die bestehenden Hypo- und Hyperpigmentierungen bei zentrifugaler Ausbreitung der Fibrose. (Bild: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Köln)



Bei der limitierten Form der systemischen Sklerodermie (lcSSc: limited cutaneous systemic sclerosis), auch Akrosklerodermie genannt, geht meist ein positives Raynaud-Phänomen um Jahre voraus. Die Sklerose ist distal der Ellenbogen und Kniegelenke lokalisiert, auch eine faziale Beteiligung kommt gelegentlich vor.

Eine Beteiligung der inneren Organe ist möglich, tritt jedoch seltener auf als bei der diffusen Form der systemischen Sklerodermie. Eine besonders schwere und prognosedeterminierende Komplikation ist die pulmonal arterielle Hypertonie, die gehäuft bei der limitierten Form auftritt. Bei der limitierten Form der Sklerodermie finden sich besonders häufig die Antizentromer-Antikörper.

Zur limitierten systemischen Sklerodermie gehört auch das sogenannte CREST-Syndrom, welches durch Calcinosis cutis, Raynaud-Symptomatik, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien gekennzeichnet ist.

Bei der diffusen systemischen Sklerodermie (dcSSc: diffuse cutaneous systemic sclerosis) liegt meist ein kurzes Intervall zwischen dem Beginn des Raynaud-Syndroms und der Entwicklung der Hautsklerose. Die Ausbreitung der Sklerose stellt sich in diesem Fall eher zentrifugal dar (► **Abb. 4**). Es kann bereits früh zu Organbeteiligung kommen. Bei dieser Form der Sklerodermie finden sich häufig Scl-70-Antikörper (ca. 50%).

Beim Sklerodermie-Overlap-Syndrom kommen häufig Symptome von verschiedenen Kollagenosen zusammen. So können Symptome des Lupus erythematodes, Sjögren-Syndroms oder der Dermatomyositis neben sklerodermietypischen Veränderungen auftreten. Hier zeigen sich neben einem erhöhten ANA-Titer (ANA: antinukleäre Antikörper) häufig auch U1-RNP- oder PM-Scl-Antikörper.

Patienten mit initialen Symptomen, d.h. Raynaud-Syndrom (mindestens bicolor) sowie zusätzlichem Nachweis eines weiteren sklerodermieassoziierten Symptoms (kapillarmikroskopische Veränderungen, sogenannte puffy hands oder pulmonal arterielle Hypertonie) und/oder spezifischen Autoantikörpern bei nicht erfüllten ACR-Kriterien werden als sogenannte undifferenzierte Form der systemischen Sklerodermie definiert.

Die Sklerodermie kann, je nach Befallsmuster und Antikörperprofil, in eine limitierte und eine diffuse Form unterteilt werden. Darüber hinaus können die Symptome aber auch im Rahmen eines Overlap-Syndroms oder einer undifferenzierten Form auftreten.

### Diagnostik

Die systemische Sklerodermie ist eine Multisystemerkrankung, die für eine fachlich hochstehende Betreuung des Patienten eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen notwendig macht. Hierzu zählen insbesondere die Rheumatologie, Gastroenterologie, Pulmologie und Nephrologie. Je nach klinischem Schwerpunkt kommt hier häufig entweder dem Dermatologen oder dem Rheumatologen eine koordinierende Funktion für die Einleitung der entsprechenden diagnostischen Maßnahmen zu. Die Maßnahmen zur Diagnosestellung sowie die entsprechenden notwendigen Verlaufsuntersuchungen werden nachfolgend vorgestellt.

Prinzipiell sind zur Primärdiagnostik die komplette klinische Untersuchung, die Diagnostik der antinukleären Antikörper (ANA) sowie die Kapillarmikroskopie von großer Bedeutung.

### Haut und Bewegungsapparat

Die Prävalenz der Hautbeteiligung liegt bei ca. 87,8%, die der muskuloskelettalen Beteiligung bei ca. 47,5% [6].

Der Befall der Haut kann klinisch mittels des sogenannten modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) erhoben werden. Dieser Score setzt sich aus der Evaluation 17 verschiedener Körperareale zusammen (Gesicht, Thorax, Abdomen, Oberarme, Unterarme, Hände, Finger, Oberschenkel, Unterschenkel, Füße). Je nach Palpation und dem Grad der Hautfältelung wird jedem untersuchten Areal entsprechend einer Skala von 0–3 ein Wert nach folgendem Schema zugeordnet:

- ▶ 0 = normale, nicht verhärtete Haut
- ▶ 1 = leichte Verhärtung
- ▶ 2 = mittelmäßige Verhärtung
- ▶ 3 = starke Verhärtung der Haut

Als Total Skin Score wird die Summe dieser subjektiv ermittelten Werte der 17 vorgegebenen Körperareale bezeichnet, mit einem maximalen



Wert von 51. Der mRSS ist der beste Parameter, um die Progression und Aktivität der Erkrankung zu dokumentieren.

Die Kapillarmikroskopie ist eine einfache, nicht invasive und günstige Mikroskopiertechnik, mit welcher mikrovaskuläre Veränderungen beurteilt werden können. Bei SSc-Patienten finden sich oft eine verminderte Kapillardichte, Gefäßabbrüche, Einblutungen und teilweise avaskuläre Strecken. Auch Megakapillaren werden beobachtet [7].

Bei bestehenden digitalen Ulzera mit Gefäßverschlüssen oder Stenosen kann gegebenenfalls eine Angiografie weiterbringende Erkenntnisse liefern. Außerdem können Röntgenuntersuchungen für die Darstellung von Akroosteolysen, einer Kalzinose oder einer erosiven Arthritis notwendig werden.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Myositis, die auch bei Überlappungskollagenosen auftreten kann, wird primär eine MRT-Diagnostik zur differenzierten Beurteilung der muskulären Beteiligung empfohlen.

Des Weiteren sprechen erhöhte Kreatinkinase-Spiegel im Blut für eine Muskelmitbeteiligung. Hier kann eine tiefe Muskelbiopsie wegweisend sein [8].

### Gastrointestinaltrakt

Zur Diagnostik des Gastrointestinaltrakts stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Ein zentrales Instrument ist die Gastroskopie zur Diagnostik einer Ösophagitis, einer Gastritis oder eines Barrett-Ösophagus.

Zur Feststellung der gastrointestinalen Refluxausprägung kann die 24-Stunden-pH-Metrie angewendet werden. Hier kann festgestellt werden, ob bereits Peristaltikveränderungen oder eine Insuffizienz des unteren Ösophagusphinkters vorliegen. Zur Diagnostik oder Verlaufskontrolle bei ösophagealen Peristaltikproblemen kann der sogenannte Ösophagusbreischluck mittels Bariumsulfat oder eine Szintigrafie erfolgen. Für die Diagnostik des unteren Gastrointestinaltrakts stehen die Koloskopie und die Rektoskopie zur Verfügung.

Der Gastrointestinaltrakt ist das am häufigsten befallene Organ bei Sklerodermie.

### Lunge

Zur initialen Diagnostik der pulmonalen Beteiligung eignen sich Röntgenaufnahmen des Thorax, die Lungenfunktionsprüfung sowie die hochauflösende Computertomografie (HRCT). Besonderes Interesse gilt hier dem interstitiellen Lungenbefall, der zur Fibrose führt. Zur Verlaufskontrolle wird primär die Lungenfunktionsprüfung oder die Bodyplethysmografie mit Bestimmung der Diffusionskapazität (TLCO = CO-Transferfaktor [CO: Kohlenmonoxid]) empfohlen. Das HRCT sollte, auch im Hinblick auf die Strahlenbelastung, im

Rahmen der Verlaufskontrolle, lediglich bei Verdacht auf eine relevante klinische Veränderung wiederholt angefertigt werden. In einzelnen Fällen wird auch eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, dies ist jedoch speziellen Fragestellungen vorbehalten und nicht Teil der Routinediagnostik [9].

### Pulmonal arterielle Hypertonie

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine prognoserelevante Komplikation bei systemischer Sklerodermie mit hoher Mortalität und tritt mit einer Prävalenz von ca. 7–12% der Patienten auf [10–11]. Symptome einer PAH sind relativ unspezifisch und treten häufig erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Die häufigsten Symptome sind Belastungsdyspnoe, Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Synkopen, Ödeme und Thoraxschmerzen. Die empfohlene Screeninguntersuchung ist die transthorakale Echokardiografie [12].

Ein jährliches echokardiografisches Routinescreening auf PAH wird empfohlen.

Andere nicht invasive diagnostische Methoden können ebenfalls Hinweise auf eine beginnende pulmonale Vaskulopathie geben. Die wichtigsten Verfahren sind dabei die Bodyplethysmografie, insbesondere der CO-Transferfaktor, sowie die Bestimmung der NT-proBNP-Serumspiegel (NT-proBNP: N-terminaler Abschnitt der inaktiven Vorstufe des B-Typ natriuretischen Peptids). Ein besonderer Stellenwert für die Frühdiagnostik könnte zukünftig den Belastungsuntersuchungen zukommen (Stressechokardiografie, Spiroergometrie). Möglicherweise können damit frühe Stadien einer PAH, die in Ruhe noch nicht evident sind, unter körperlicher Belastung besser erfasst werden [13–14].

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PAH muss obligatorisch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgen, um die Diagnose zu sichern und den Schweregrad zu beurteilen. Eine PAH liegt definitionsgemäß vor, wenn der pulmonal arterielle Mitteldruck auf  $\geq 25$  mmHg erhöht ist, bei gleichzeitig normwertigem pulmonal kapillärem Verschlussdruck ( $\leq 15$  mmHg). Es findet sich ebenfalls ein erhöhter pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR). Eine genaue Klassifikation, insbesondere die Abgrenzung der PAH von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie, ist hierbei besonders wichtig: Bei linksventrikulärer und/oder pulmonaler Beteiligung durch die Sklerodermie kann es als sekundäres Phänomen ebenfalls zu einem Druckanstieg in der pulmonalen Zirkulation kommen, die Therapie dieser Formen unterscheidet sich jedoch grundlegend von der Therapie der PAH.

Bei Verdacht auf pulmonal arterielle Hypertonie muss zur Sicherung der Diagnose eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden, zur Verlaufskontrolle wird bei stabilem Krankheitsverlauf die nicht invasive Diagnostik bevorzugt.





**Abb. 5** Am rechten Unterarm zeigt sich eine ausgeprägte Calcinosis cutis. Es handelt sich hierbei um großknotige Kalkablagerungen, die sich vornehmlich in druckbelasteten Arealen absiedeln. (Bild: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Köln)

### Niere

Die Nierenbeteiligung kann in Form einer foudroyant verlaufenden renalen Krise auftreten oder langsam progredient zu einer mittelgradigen Einschränkung der Nierenfunktion führen. Die bisher am besten untersuchte und kritischste Form ist die renale Krise. Sie kommt bei bis zu 10% der Patienten mit systemischer Sklerodermie vor und führt häufig zu einem akuten Nierenversagen mit Dialysepflicht [15].

Die renale Krise ist charakterisiert durch eine rasche Abnahme der Nierenfunktion, maligne arterielle Hypertonie, renale Vasokonstriktion und moderate Proteinurie. Des Weiteren können Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Sehstörungen, linksventrikuläre Hypertrophie und Retinopathie hinzukommen. Histologisch ist neben Mikrothromben und fibrinöider Nekrose eine Intimiproliferation mit Ablagerung von Mukopolysacchariden sichtbar, welche zu einer Lumenverdichtung der Interlobulararterien führt.

Die Nierenschädigung wird häufig bei scheinbar gesunden Patienten durch anormales Urinsediment, Proteinurie, Azotämie oder die rasche Entwicklung einer malignen Hypertonie erkennbar. Ein Marker, der frühzeitig auf das Entstehen einer renalen Krise hinweist, ist bisher nicht bekannt. Risikofaktoren für das Auftreten einer renalen Krise bestehen im Vorliegen eines ausgedehnten, rasch progredienten Hautbefalls, von Gelenkkontrakturen, positiven Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörpern sowie einer Medikation mit Prednisolon > 15 mg/d oder Cyclosporin A.

Im Allgemeinen gilt der Nachweis einer Proteinurie als der frühzeitigste Hinweis auf eine Nierenschädigung, und die Detektion geringer Proteinnengen erfolgt am sensitivsten durch die Mikroelektrophorese des Urins [16].

### Jährlich empfohlene apparative Diagnostik

Bei Patienten mit gesicherter systemischer Sklerodermie und einem schleichenden Verlauf emp-

fielt sich die jährliche Durchführung folgender Untersuchungen:

- ▶ Echokardiografie zur Kontrolle des pulmonal arteriellen Drucks und zum Nachweis einer diastolischen Dysfunktion
- ▶ Bodyplethysmografie zur Bestimmung der totalen Lungenkapazität (TLC) und TLCoc/SB (Hb-korrigierter CO-Transferfaktor in Single-Breath-Technik)
- ▶ Kapillarmikroskopie

Zusätzlich empfiehlt sich die halbjährliche Kontrolle der Urineiwisausscheidung zum Ausschluss einer beginnenden Nierenschädigung. Weiterhin sollten regelmäßig RR-Kontrollen durchgeführt werden.

Andere Untersuchungen, wie die Gastroskopie, ein HRCT des Thorax oder beispielsweise eine Ösophagusszintigrafie, sollten bei neu aufgetretenen Beschwerden oder bei zunehmender Symptomatik durchgeführt werden [17].

### Therapie

Bei Patienten mit systemischer Sklerodermie zeigen sich individuell große Unterschiede im Verlauf der Erkrankung. Der wichtigste prognostische Faktor ist die Organbeteiligung, v.a. aber die Mitbeteiligung von Lunge und Niere. Die Mortalität von Sklerodermiepatienten ist deutlich erhöht [18].

Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv bei ca. 60–80%.

### Beteiligung von Haut und Bewegungsapparat

Methotrexat (MTX) kann als Therapieoption für frühe Formen der diffusen systemischen Sklerodermie in Betracht gezogen werden. Bei ausgeprägter Fibrose kann ein Therapieversuch mit UVA-1-Bestrahlung oder PUVA-Therapie durchgeführt werden.

Bisher liegen jedoch keine belastbaren Daten vor, die einen therapeutischen Effekt von MTX bei Organbeteiligung, wie der Lungenfibrose, eindeutig belegen [19].

Die besten Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien für die Behandlung einer schnell fortschreitenden Fibrose mit Lungenbeteiligung gibt es derzeit für Cyclophosphamid.

Da die Lebensqualität unter der kutanen Mitbeteiligung oftmals eingeschränkt sein kann, spielen Krankengymnastik, Lymphdrainagen, Rehabilitation und Paraffinknetten eine große Rolle, um die Beweglichkeit zu erhalten.

Bei bestehender Calcinosis cutis, welche oft an Druckpunkten (Fingerkuppen, Knie, Ellbogen) entsteht (▶ Abb. 5), wird in vereinzelten Fällen nach gewissenhafter Risiko-Nutzen-Abwägung ein chirurgisches Débridement empfohlen.



Bei ausgeprägter Myositis oder Arthritis sollte bei Einsatz von Glukokortikosteroiden die Dosierung möglichst unter 15 mg täglich liegen. Bei höheren Dosierungen konnte mehrfach das Auftreten einer renalen Krise beobachtet werden [20].

### Raynaud-Phänomen und digitale Ulzera

Mit den Patienten sollten präventive Verhaltensmaßnahmen besprochen werden, wie Nikotinkarenz, Kältevermeidung, Tragen von Handschuhen oder Muff, sowie unterstützende Maßnahmen, z. B. das Paraffinkneten.

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Raynaud-Symptomatik sind orale Kalziumantagonisten. Wenn dies nicht ausreicht, kann eine intravenöse Therapie mit Iloprost versucht werden. Unter diesen Maßnahmen nimmt die Frequenz und Stärke der Anfälle ab.

Die digitalen Ulzera stellen eine häufige Komplikation bei SSc-Patienten dar und treten pro Jahr bei ca. 30% der Patienten auf [21]. Die Abheilung ist schwierig und langsam, es kann hier zu Vernarbungen und sogenannten Pits kommen, mit Folge einer progressiven Verkürzung der Fingerkuppen. Bei bestehenden Ulzerationen kann unter stationären Bedingungen i. v. verabreichtes Iloprost zu länger andauernder Vasodilatation und häufig zur Abheilung von Ulzerationen führen. Es handelt sich hierbei um ein synthetisches Prosta-zyklinanalogon, welches auch antifibrotische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung zeigt [22].

Des Weiteren stellt Bosentan, ein dualer Endothelinrezeptorantagonist, eine Therapieoption zur Reduzierung des Neuauftretens von digitalen Ulzerationen bei Bestehen mehrerer Ulzerationen (> 3) dar. Unter Bosentantherapie sind monatliche Kontrollen der Transaminasen zur Früherkennung einer potenziellen Hepatotoxizität wichtig [23]. Zur Effektivität von PDE-5-Hemmern liegen derzeit noch keine ausreichenden Daten vor.

Die Therapie von digitalen Ulzerationen sollte frühzeitig erfolgen. Vermeidung der Kälteexposition sowie aktives Warmhalten der Extremitäten und Nikotinkarenz sind in der Prophylaxe essenziell.

### Gastrointestinaltrakt

Alle Regionen des Gastrointestinaltrakts können potenziell betroffen sein. So kann es zu erheblicher Refluxsymptomatik, Gastroparese, Diarrhöen, Malabsorption und Obstipation kommen [24]. Auch im Oropharyngealbereich können durch den sogenannten Tabaksbeutelmund Probleme bei der Nahrungsaufnahme und Zahnpflege entstehen. Wichtig sind hier tägliche Dehnungsübungen und eine sehr sorgfältige Mundpflege, um die Mundöffnung bestmöglich zu weiten und Zahnfleischentzündungen zu verhindern.

Auch wenn die Therapieoptionen keine Heilung versprechen, helfen sie oft, die Symptomatik zu lindern. Da chronischer Reflux zur Ösophagitis



**Abb. 6** Die Computertomografie des Thorax zeigt milchglasartige Veränderungen, hauptsächlich in der Peripherie der basalen Lungenanteile. (Bild: Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Köln)

oder zum Barrett-Ösophagus bis hin zum Adenokarzinom der Speiseröhre führen kann, sollten hier frühzeitig säurehemmende Medikamente, z. B. Protonenpumpenhemmer, verabreicht werden [25].

Auch einfache Maßnahmen, wie die Oberkörperhochlagerung während des Schlafs, Nikotin und Alkoholkarenz sowie kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt, sollten beachtet werden. Die ösophageale Peristaltik kann durch Medikamente, wie Metoclopramid und Domperidon, gesteigert werden.

Refluxsymptomatik und Schluckstörungen sind sehr häufige Komplikationen bei SSc. Einfache Verhaltensregeln können die Symptomatik lindern. Eine symptomatische Refluxtherapie ist obligat.

### Lunge

Bei ca. 75% der Patienten findet sich eine Lungenfibrose mit individuell sehr unterschiedlicher Ausprägung (► **Abb. 6**).

Sie stellt vor der PAH und der kardialen Beteiligung eine der häufigsten Todesursachen bei SSc-Patienten dar. Da der Grad der Lungenfibrose die Prognose verändert, ist es sinnvoll, die Erkrankung früh zu erkennen und das Fortschreiten soweit wie möglich zu verhindern. Die therapeutischen Möglichkeiten sind derzeit jedoch begrenzt. In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie wurde für Cyclophosphamid eine geringe, aber signifikante Verbesserung der Vitalkapazität, der klinischen Symptome sowie der Veränderungen im HRCT nach 12 Monaten belegt. 12 Monate nach Absetzen der Therapie war diese Besserung allerdings nicht mehr nachweisbar [26].



**Tab. 1** Zugelassene Therapieoptionen bei pulmonal arterieller Hypertonie.

Wirkstoff	Handelsname	Applikationsform	Dosierung
<b>Phosphodiesterase-5-Inhibitoren</b>			
Sildenafil	Revatio®	oral	3 × 20 mg/Tag
Tadalafil	Adcirca®	oral	1 × 40 mg/Tag
<b>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</b>			
Bosentan	Tracleer®	oral	2 × 125 mg/Tag
Ambrisentan	Volibris®	oral	1 × 5–10 mg/Tag
<b>Prostazyklinderivate</b>			
Iloprost	Ventavis®	inhalativ (Vernebler)	6–9 × 2,5–5 µg/Tag
Treprostinil	Remodulin®	subkutan (Dauerinfusion)	0,126–4,233 mg/Tag (durchschnittlich bei 70 kg KG)

### Nierenbeteiligung

Bei SSc-Patienten mit einer renalen Krise werden seit der wegweisenden retrospektiven Studie von Steen et al. ACE-Hemmer eingesetzt. Durch eine frühe Erkennung der Nierenbeteiligung und einen konsequenten Einsatz von ACE-Hemmern konnte die durch die renale Krise verursachte Mortalität in den letzten Jahren deutlich gesenkt und die Dialysepflicht reduziert werden [27–28]. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks sowie dessen frühzeitige Therapie mit ACE-Hemmern werden daher empfohlen [16].

### Herzbeteiligung

Bei Sklerodermiepatienten ist die PAH nach wie vor im Vergleich zu anderen Formen der PAH mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Patienten mit PAH sollten daher, wenn möglich, in einem Expertenzentrum behandelt werden [29].

Die sklerodermieassoziierte PAH wird wie die idiopathische Form behandelt. Allgemeine therapeutische Optionen sind der Einsatz von Diuretika und eine eventuelle Sauerstofflangzeitbehandlung bei verminderten arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdrücken. Derzeit existieren 3 zugelassene Wirkstoffklassen für die spezifische Behandlung der PAH:

- ▶ Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA),
- ▶ Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-H) und
- ▶ Prostanoiden.

Alle 3 Wirkstoffklassen bewirken eine weitgehend selektive pulmonale Vasodilatation. Während die ERA und die PDE-5-H als orale Therapie verfügbar sind, können Prostanoiden derzeit nur inhalativ oder parenteral angewendet werden. Die beiden zugelassenen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sind potenziell hepatotoxisch, sodass eine Kontrolle der Transaminasen in 4-wöchigen Abständen erfolgen muss.

Seit der PAH-Weltkonferenz 2008 in Dana Point wird die frühzeitige Behandlung auch von Patienten im Stadium NYHA II empfohlen [30].

► **Tab. 1** zeigt die zugelassenen Therapieoptionen im Überblick.

Bei Versagen einer maximalen medikamentösen Therapie ist die systemische Sklerodermie per se keine absolute Kontraindikation zur Durchführung einer Lungentransplantation. Daher sollten diese Patienten in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden [31].

Da die sklerodermieassoziierte PAH unbehandelt eine schlechte Prognose hat, sollten regelmäßige Screeninguntersuchungen erfolgen und bei gesichertem Vorliegen einer PAH unverzüglich eine spezifische medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Dennoch kann diese Begleiterkrankung trotz maximaler Therapie prognoselimitierend sein.

### Neue Therapieaussichten

Auch wenn es immer noch keine eindeutig effektive Behandlung der Sklerodermie gibt, wurden in den letzten Jahren eine Reihe von neuen Therapieansätzen entwickelt. Hierzu zählen u. a. Immunmodulatoren (z. B. Statine), Biologika (z. B. Tocilizumab, Basiliximab), Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) sowie die Stammzelltransplantation.

Erste Beobachtungen sind z. T. vielversprechend, ihre Überprüfung durch randomisierte, kontrollierte Studien steht allerdings noch aus. In den letzten Jahren konnte jedoch festgestellt werden, dass durch eine verbesserte klinische und medikamentöse Versorgung der Patienten eine deutlich erhöhte Lebensqualität und Lebenserwartung erreicht werden konnte.

### DNSS: Deutsches Netzwerk für systemische Sklerodermie

Das 2003 gegründete Netzwerk stellt einen Zusammenschluss von mehreren interdisziplinären Kliniken und Zentren dar. Die Verbesserung der Patientenversorgung ist hierbei primäres Ziel. Betroffene Patienten können mit Diagnose und aktueller Therapie von den teilnehmenden Zentren registriert werden. Das DNSS verfügt mit mehr als 2900 Patienten über das größte nationale Patientenregister weltweit. Inzwischen haben sich in ganz Deutschland mehr als 30 Kliniken als assoziierte Zentren angeschlossen. Hierdurch wird die Zusammenarbeit von unterschiedlichen Fachdisziplinen, wie Rheumatologie, Kardiologie, Pneumologie, Nephrologie und Dermatologie, vertieft.

Das DNSS kooperiert eng mit der Selbsthilfeorganisation der Patienten, der Sklerodermie-Selbsthilfe.

Ansprechpartner:

Koordinierungszentrale des deutschen Netzwerks für systemische Sklerodermie  
Universitätshautklinik Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln  
<http://www.sklerodermie.info>



## Zusammenfassung

Die systemische Sklerodermie ist eine komplexe fibrosierende Systemerkrankung, welche durch eine vermehrte Ablagerung von Bindegewebsprotein in den betroffenen Organen gekennzeichnet ist. Die Erkrankung zeigt klinisch eine ausgesprochene Heterogenität und bedeutet je nach Ausprägung eine erhebliche Morbidität.

Neben der Fibrose der Haut, der Raynaud-Symptomatik und den eventuell auftretenden digitalen Ulzerationen können auch innere Organe mitbetroffen sein. In absteigender Häufigkeit handelt es sich hierbei um den Gastrointestinaltrakt, die Lunge, das Herz und die Nieren.

Die Diagnosestellung und die Therapie der SSC sind anspruchsvoll. Die Versorgung der Patienten sollte durch Spezialisten, meist der Rheumatologie oder der Dermatologie, in Kooperation mit anderen Fachdisziplinen erfolgen.

Um die Patientenversorgung zu verbessern, ist die Registrierung der betroffenen Patienten im DNSS wichtig.

## Danksagung

Wir danken Frau Prof. Dr. med. Barbara Krug (Radiologie Uniklinik Köln) für die Überlassung der computertomografischen Darstellung der Lungenfibrose.

**Interessenkonflikt:** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Denton CP, Black CM. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol* 2005; 26: 596–602
- Chizzolini C. Update on pathophysiology of scleroderma with special reference to immunoinflammatory events. *Ann Med* 2007; 39: 42–53
- Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S et al. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 275–291
- Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971; 74: 714–721
- Denton CP, Black CM. Scleroderma and related disorders: therapeutic aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 17–35
- Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1185–1192
- Cutolo M, Sulli A, Secchi ME et al. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 1093–1108
- Ranque B, Authier FJ, Berezne A et al. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 268–282
- Kleinert S, Tony HP, Kneitz C. Systemic sclerosis. *Internist* 2006; 47: 1051–1061
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–3800
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary

- arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088–1093
- Grünig E, Barner A, Bell M et al. Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie: ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (Suppl. 3): 67–77
  - Pignone A, Mori F, Pieri F et al. Exercise Doppler echocardiography identifies preclinical asymptomatic pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 291–304
  - Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G et al. Developing Pulmonary Vasculopathy in Systemic Sclerosis, Detected with Non-Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *PLoS One* 2010; 5: e14293
  - Rhew EY, Barr WG. Scleroderma renal crisis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 129–136
  - Seiberlich B, Hunzelmann N, Krieg T, Weber M, Schulze-Lohoff E. Intermediate molecular weight proteinuria and albuminuria identify scleroderma patients with increased morbidity. *Clinical Nephrology* 2008; 70: 110–117
  - Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al. Organspezifische Diagnostik von Patienten mit systemischer Sklerodermie. Empfehlungen des Deutschen Netzwerkes für Systemische Sklerodermie (DNSS). *Z Rheumatol* 2008; 67: 334–340
  - Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–944
  - Kowal-Bielecka O, Distler O. Use of methotrexate in patients with scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 61): 160–163
  - Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613–1619
  - Steen V, Denton CP, Pope JE et al. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (Suppl. 3): 19–24
  - Pope J, Fenlon D, Thompson A et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000953
  - Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE 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
  - Denton CP, Black CM. Scleroderma and related disorders: therapeutic aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 17–35
  - Allanore Y, Avouac J, Wipff J et al. New therapeutic strategies in the management of systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 607–615
  - Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–2666
  - Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352–357
  - Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 600–603
  - Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F et al. Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH): Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (Suppl. 3): 87–101
  - Barst RJ, Gibbs SR, Ghofrani HA et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl. 1): 78–84
  - Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537



## CME-Fragen Systemische Sklerodermie

- 1** Welches diagnostische Verfahren würden Sie zur Sicherung der Diagnose bei Verdacht auf eine pulmonal arterielle Hypertonie einsetzen?
- A transösophageale Echokardiografie
  - B transthorakale Echokardiografie
  - C Rechtsherzkatheter
  - D Linksherzkatheter
  - E Spiroergometrie
- 2** Welches Symptom tritt *nicht* typischerweise bei Sklerodermiepatienten auf?
- A Dyspnoe
  - B Reflux
  - C digitale Ulzera
  - D Ellenbeugeneckzem
  - E Dyspepsie
- 3** Welche Antwort ist richtig? Nierenbeteiligung bei Sklerodermie
- A beruht auf entzündlichen Veränderungen.
  - B geht mit ausgeprägter Proteinurie einher.
  - C muss immunsuppressiv behandelt werden.
  - D erfordert dringend eine Blutdrucksenkung.
  - E ist die am häufigsten auftretende Organbeteiligung.
- 4** Welches Medikament ist bei systemischer Sklerodermie mit renaler Beteiligung am sinnvollsten?
- A Kortikosteroide
  - B Azathioprin
  - C ACE-Hemmer
  - D Betablocker
  - E nicht steroidale Antirheumatika
- 5** Welche Therapie bei akuten digitalen Ulzerationen ist am sinnvollsten?
- A ACE-Hemmer
  - B Iloprost-Infusionen
  - C zeitnahe Amputation
  - D CO<sub>2</sub>-Bäder
  - E Lichttherapie
- 6** Welche Veränderung ist *nicht* typisch bei Sklerodermiepatienten?
- A Madonnenfinger
  - B Rattenbissnekrosen
  - C Amimie
  - D Trommelschlegelfinger
  - E Mikrostomie
- 7** Welcher Antikörper (AK) kommt bei der diffusen Form der systemischen Sklerodermie am ehesten vor?
- A Scl-70-AK
  - B Antizentromer-AK
  - C U1-RNP-AK
  - D Sm-AK
  - E PM-Scl-AK
- 8** Welche Aussage zur Sklerodermie stimmt *nicht*?
- A Die Erkrankung tritt häufiger bei Frauen auf.
  - B Sklerodermie ist eine Autoimmunerkrankung.
  - C Erkrankte Männer zeigen oft einen schwereren Verlauf.
  - D Initiales Symptom ist meist das Raynaud-Phänomen.
  - E Sklerodermie manifestiert sich meistens ab dem 60. Lebensjahr.
- 9** Welche Aussage zur Therapie der systemischen Sklerodermie trifft *nicht* zu?
- A UVA-1-Lichttherapie kann zur Optimierung der Hautsklerose eingesetzt werden.
  - B Krankengymnastik ist wichtig zum Erhalt der Gelenkfunktion.
  - C Cyclophosphamid wird hauptsächlich bei Patienten mit Nierenbeteiligung eingesetzt.
  - D Bei Myositis oder Arthritis sollte bei Einsatz von Glukokortikosteroiden die Dosierung möglichst unter 15 mg täglich liegen.
  - E Die pulmonal arterielle Hypertonie wird primär medikamentös therapiert (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE-5-Hemmer, Prostanoiden).
- 10** Welche Laborwerte müssen bei Patienten, die mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, monatlich kontrolliert werden?
- A Retentionswerte
  - B NT-ProBNP
  - C Transaminasen
  - D Blutbild
  - E Elektrolyte