



SCLERODERMA LIGA e.V.

Anlage zum Scleroderma INFOBRIEF Nr. 82Ulz

Dr. Susanne Lorenz:

Ulzerationen der Fingerendglieder bei Sklerodermie

Die progressiv systemische Sklerodermie tritt weltweit in unterschiedlicher Häufigkeit (Prävalenz) auf: 7 - 489 Fälle pro 1 Million Einwohner und manifestiert sich v.a. bei Frauen (Verhältnis zu Männern 4:1) im Alter von 30.-50.Lbj. Typische Befunde im Blut sind in über 90% der Fälle anti-nukleäre Antikörper (ANA) mit Spezifität für Scl-70 (Topoisomerase I), Zentromere und andere Antigene (Ku, Fibrillarin, PmScl, NOR 90, U1 RNP, Th).

Aufgrund von Gefäßerkrankungen (Vaskulopathien) und Lungenfibrose kann es zu einem prognostisch ungünstigen pulmonalarteriellen Hochdruck (PAH) kommen, zudem sind Herzmuskelfaserverhärtung (Myokardfibrose) und Niereninsuffizienz gefürchtet. Das Vorkommen einer arteriosklerotischen Veränderung der großen Gefäße (Extremitäten, Herzkranzgefäße) ist häufig.

Das sogenannte sekundäre Raynaud-Syndrom (im Gegensatz zur funktionellen, reversiblen Spastik beim primären R.-S.) führt zu Durchblutungsstörungen der Hände mit schmerzhaftem Ablassen der Haut gefolgt von einer Dunkelfärbung bei Sauerstoffarmut des Blutes (Zyanose) und anschließender reaktiver Blutfülle (Hyperämie) und Schwellung der Hände, in verstärktem Maße bei Stress oder Kälte.

Diagnostisch wegweisend ist eine Mikroskopie der kleinsten Gefäßschlingen (Kapillaren) der Fingerarterien, die sich besonders groß (Durchmesser von oft über 100 micrometer) darstellen.

Bei Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) infolge des verminderten Blutflusses und/oder der Verdämmerung der kleinen Gefäße (Obliteration), wie sie in einer Angiographie (Gefäßdarstellung mit Kontrastmittel) darzustellen sind, ergeben sich Gewebsschädigungen der Fingerkuppen. Aggravierend sind zusätzliche kleine Traumen an den Fingerspitzen oder Fissuren bei sehr trockener Haut, die durch eine Superinfektion zu eitrigen Ulzerationen bis hin zur Knochenhaut-Entzündung (Osteomyelitis) führen können.

Beschreibung eines fiktiven Falles: 55jährige Patientin mit der seit 4 Jahren bestehenden Diagnose CREST-Syndrom

Ihre Beschwerden bestanden in Ösophagusbewegungsstörungen, Teleangiektasien im Gesicht und seit längerem aufgetretenen Hautulzera an den Händen, die Zentromer-Antikörper waren positiv. Die Patientin war unter dem Verdacht von vaskulitischen Ulzera mit Cyclophosphamid (einem Immunsuppressivum, das eher in Verbindung mit schwerer Lungenfibrose oder Nierenbefall benutzt wird) anbehandelt worden. Bekannt war auch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, Durchblutungsstörungen, die sich in den größeren Beinarterien aufgrund einer fortgeschrittenen Gefäßverkalkung eingestellt hatten. Die Patientin hatte bereits eine Gefäßprothese (Bypass) von Oberschenkel auf Unterschenkel erhalten, nachdem wiederholte Ballonerweiterungen mit Hilfe einer in der Leiste eingeführten Gefäßsonde (perkutane Ballondilatation) keinen Erfolg gebracht hatten.

Die zweite Zehe des linken Fußes war bereits abgenommen worden.

Am rechten Zeigefinger zeigte sich ein ca. 3 mm breites und 1 mm tiefes Ulkus mit austretendem, nicht eitrigem Wundsekret, zudem waren an mehreren Fingerkuppen schwärzliche Nekrosen von abgeheilten Ulzera zu sehen.

Bei der Gefäßdarstellung an den Beinen zeigten sich mehrere kurzstreckige Engstellungen (Stenosen), aber ein offener Gefäßbypass. Die Angiographie der rechten Hand zeigte Gefäßabbrüche der Arteria radialis (zum Daumen verlaufend) und ulnaris (kleinfingerseitig) sowie korkenzieherartige Gefäße im Bereich der Hohlhand, die eher zu einer Vaskulitis im Rahmen des CREST-Syndroms passten.

Die Patientin erhielt in Bezug auf letztere mehrere Cyclophosphamid-Bolus-Infusionen und erhielt wegen der pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) Acetylsalicylsäure (100mg ASS) und Heparin. Die Wunden an den Fingern wurden mit einem Hydrogel (Carboxymethylcellulose, Calciumalginat, Wasser) und Hydrokolloidverbänden versorgt.

Zusätzliche Iloprost (Prostaglandin)-Infusionen konnte die Pat bei hypotoner Kreislauf (Schwindel mit Blutdrücken um 80/60mmHg) nicht vertragen. Eine vor zwei Jahren durchgeführte Herzkatheteruntersuchung hatte zudem 50% Gefäßengstellungen in der rechten Herzkranzarterie gezeigt. Ein derart niedriger Blutdruck würde zur Versorgung des Herzens nicht ausreichend sein, so dass auch keine weiteren intravenösen Prostaglandine angewendet wurden.

Bei konsequenter Wundbehandlung heilten die Ulzerationen im Laufe von 3 Monaten gut ab. Wundheilungsstörungen an den Beinen traten nicht mehr auf.

Diskussion:

Intravenöse Prostaglandine können durch Gefäßerweiterungen die Abheilung von digitalen Ulzera fördern. Leider kann die Gefäßdilataion auch zur Erniedrigung des Blutdrucks und damit Auftreten von Schwindel und Kopfschmerzen führen. Durch Dosisreduzierung bzw. Erniedrigung der Infusionsdosis (ug/min) kann man individuell die Nebenwirkungen reduzieren.

Bei Fingergeschwüren werden erhöhte Spiegel von Endothelin im Blut der Patienten nachgewiesen. Diese stark gefäßverengende Substanz wird in Folge von immunologisch (durch Antikörper vermittelte) bedingter Schädigung der oberflächlichen Gefäßwandzellen (Endothel) freigesetzt. Zusätzlich fehlen gefäßerweiternde Substanzen wie Prostazyklin oder NO (Stickoxid) im Inneren der Gefäße.

Das Endothelin bindet an Schlüsselzellen (Rezeptoren ET-A und ET-B) der Gefäßinnenwand, worauf vermehrt sog. Fibroblasten und glatte Muskelzellen gebildet werden, zudem wird die Kollagensynthese stimuliert. Eine Blockade der Rezeptoren soll zu einer Unterbrechung der pathologischen Vorgänge führen.

Zur oralen Prophylaxe einer Ulkulentstehung ist seit 2007 Bosentan (Tracleer), ein dualer Endothelin-A/B-Rezeptor-Antagonist zugelassen. (Tagestherapiekosten über 100 Euro). Eine beschleunigte Abheilung bereits bestehender Ulzera wurde in der Zulassungsstudie Rapids I/II jedoch nicht belegt. Das Medikament ist seit 2002 zur Therapie des pulmonal-arteriellen Hochdrucks zugelassen, insbesondere

auch bei Herzinsuffizienz in Stadien mit Beeinträchtigung bei mäßiger Belastung (NYHA II).

Verwandte Substanzen (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) sind Ambrisentan (Vollbris 5 oder 10mg Tbl.) und Sitaxentan (Thelin 100mg Filmtbl.), die jedoch auch nur für die PAH zugelassen sind bzw. waren. Der Vertrieb von Sitaxentan wurde nämlich nach zwei Berichten schwerwiegender Leberschädigungen mit tödlichem Verlauf im Dezember 2010 eingestellt.

So ist derzeit der Einsatz von Bosentan lediglich zur Prophylaxe von Fingerulzerationen in Bezug auf Nebenwirkungen und der nicht eindeutig bewiesenen Wirkung nicht zu empfehlen.

Als Kontraindikationen für die Gabe von Bosentan werden bereits schwere Erkrankungen der Leber angegeben (Leberwerte sollten alle 4 Wochen überwacht werden). Außerdem werden genannt: Schwangerschaft und eine gleichzeitige Therapie mit Cyclosporin A (ein Immunsuppressivum, das auch bei systemischer Sklerodermie eingesetzt wird), da sich die Wirkung dieses Medikamentes deutlich abschwächt, die Wirkung bzw. Nebenwirkung von Bosentan dagegen verstärkt.

Aufgrund eines gemeinsamen enzymatischen Abbauweges mit anderen Medikamenten bspw. Simvastatin (Cholesterinsenker), Digoxin (Herzmittel) und Anti-Pilzmittel wie Ketokonazol können Wechselwirkungen auftreten, z.B. Wirkabschwächungen anderer Medikamente (Anti-Baby-Pille, Marcumar=Blutverdünner). Die Nebenwirkungen von Bosentan wie Infekte der Atemwege, Nasennebenhöhlen-Infektionen, Herzklopfen, Brustschmerzen, Ödeme an den Beinen, Juck-

reiz, Flush und Erniedrigung der Thrombozyten oder Erythrozyten können dadurch zunehmen.

Zur Abmilderung eines Raynaud-Syndroms sind gefäßerweiternde Substanzen wie Calcium-Antagonisten (Nifedipin) zugelassen, jedoch ist hierbei v.a. in der Kombination mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln mit einem überschießenden Blutdruckabfall zu rechnen. Es empfiehlt sich daher eine niedrige, dafür über den Tag verteilte Einnahme (z.B. 5mg 3x/Tag).

Sildenafil (Handelsname Viagra oder Revatio) ist zur Therapie des Raynaud-Syndroms nicht zugelassen, kann jedoch nach Aufklärung des Patienten über die jeweiligen Risiken (wiederum Blutdruckabfall, Gesichtsröte, Nasenlaufen) und nach Einholung der Kostenzusage von der Krankenkasse im sog. Off-Label-Versuch eingesetzt werden.

Sehr wichtig sind begleitende Maßnahmen wie konsequenter Kälteschutz (Handschuhe, Taschenwärmer für Handschuhe oder Schuhe), Hautpflege mit Substanzen wie Vaseline, harnstoffhaltigen Salben (Urea 10%) zum Weichhalten der Haut, aktives und passives Durchbewegen der Finger zur Vermeidung von Kontrakturen, Lymphdrainage und Ergotherapie.

Ggf. sind Schmerzmittel (besser keine Magenschleimhaut angreifenden Medikamente wie Diclofenac, Voltaren, Ibuprofen, die zudem bei Patienten mit Herzkranzgefäßverengungen kontraindiziert sind) notwendig. Sollten bereits Wunden aufgetreten sein, ist eine sterile Behandlung der Ulzerationen, bei Keimbesiedlung möglicherweise auch ein Antibiotikum erforderlich.

Für die Behandlung des Krankheitsbildes Raynaud-Syndrom bzw. digitaler Ulzerationen ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hausärzten, Internisten, Dermatologen, Angiologen und ggf. Gefäßchirurgen notwendig.

Quellen: Rote Liste, aktuelle Fachzeitschriften
u.a. *Der Internist*, *Medizinische Klinik*

