

# Rheumatologie: die systemische Sklerose – eine unbehandelbare Erkrankung?

Oliver Distler

Rheumaklinik und Institut für Physikalische Therapie, Universitätsspital Zürich



## Einleitung

Die systemische Sklerose (Sklerodermie, SSc) ist eine der schwerwiegendsten rheumatischen Erkrankungen und besonders in bestimmten Subgruppen mit einer hohen Mortalität verbunden. Neben der namensgebenden Fibrose mit einer Akkumulation von Bindegewebe in der Haut und verschiedenen inneren Organen kommt es zu vaskulären Veränderungen mit einer Reduktion von Kapillaren und einer proliferativen Vaskulopathie kleiner Arterien. Die Lungenfibrose als fibrotische Manifestation und die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) als vaskuläre Manifestation sind heute die häufigsten SSc-assoziierten Todesursachen [1].

Lange galt die SSc als weitgehend unbehandelbare Erkrankung, bei der jeglicher Therapieversuch a priori zum Scheitern verurteilt war. Unter Rheumatologen wurde scherzhaft darüber gesprochen, «dass jede neue Therapieform immer solange hoffnungsvoll ist, bis sie bei der SSc getestet wird, anschliessend wird sie üblicherweise eingestellt». Wie sieht dies in den Zeiten moderner Therapieverfahren wie den «Biologika» aus, welche die Behandlung in anderen Bereichen der Rheumatologie wie der rheumatoiden Arthritis revolutioniert haben?

## Immunsuppressive Therapieverfahren

In den letzten Jahrzehnten wurde versucht, die SSc analog den anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen mit Immunsuppressiva zu behandeln. Die Ergebnisse waren grösstenteils ernüchternd. Oftmals zeigten offene Beobachtungsstudien hoffnungsvolle Ergebnisse, die sich dann in randomisierten verblindeten Studien nicht bestätigten. Bekanntestes Beispiel ist D-Penicillamin, das viele Jahre als Therapeutikum bei der SSc angewandt wurde, bis schliesslich in einer grossen kontrollierten Studie keinerlei Besserung der Fibrose gezeigt werden konnte [2]. Die Ausnahme stellt allenfalls Cyclophosphamid dar, das in einer kontrollierten Studie statistisch signifikante Effekte auf die Lungenfibrose und auch die Hautfibrose zeigte [3]. Allerdings waren die Effekte trotz der statistischen Signifikanz marginal und verschwanden zudem nach kurzer Zeit, so dass die klinische Wirksamkeit sehr kontrovers diskutiert wird. Sind diese Ergebnisse das Ende für immunsuppressive Therapieverfahren bei der SSc? Nicht unbedingt. Hoffnung machen insbesondere Beobachtungsstudien mit autologer Stammzelltransplantation, bei der eine hochdosierte ablative Immunsuppression mit einer Immunzell-Rekonstitution verbunden wird. Die Wirkung

auf die Hautfibrose liegt deutlich über den sonst beobachteten spontanen Effekten in offenen Studien. Derzeit laufen zwei grosse kontrollierte Studien, deren Ergebnisse abzuwarten sind.

## Neue Therapieverfahren – die «Biologika» der Fibrose

Ein rascher Erkenntniszuwachs konnte in den letzten Jahren in der Pathogeneseforschung der SSc erzielt werden. Hierbei ist insbesondere die Identifizierung von Molekülen und Stoffwechselwegen von Bedeutung, die entscheidend an der Entwicklung und Erhaltung der Fibrose beteiligt sind und sich daher als therapeutische Zielmoleküle eignen. In diesem Zusammenhang wurden auch die präklinischen Modelle verfeinert, um einen möglichst sicheren Vorhersage-Algorithmus für das spätere Ansprechen einer molekular-gerichteten Therapie bei SSc-Patienten zu entwickeln [4]. Tabelle 1 fasst einige wichtige profibrotische Schlüssel-moleküle zusammen, deren Inhibition derzeit in klinischen Studien geprüft wird. Diese Inhibitoren unterscheiden sich grundlegend von den bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen angewandten «Biologika», die meist anti-entzündlichen Charakter haben. Es besteht die grosse Hoffnung, dass durch diese gezielten, auf rationalen Pathogenese-Erkenntnissen beruhenden «biologischen» Therapien eine erfolgreiche Fibrosehemmung erreicht werden kann.

## Therapie der Vaskulopathie – eine Erfolgsgeschichte

Ein therapeutischer Durchbruch konnte in den letzten zehn Jahren bei der proliferativen Vaskulopathie der SSc erzielt werden. Dies trifft insbesondere auf die pulmonal-arterielle Hypertonie zu [5]. Mittlerweile sind drei verschiedene Substanzklassen zur Therapie der PAH zugelassen, die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, die Phosphodiesterase-V-Inhibitoren und die Prostazyklin-derivate. Weitere Substanzen befinden sich in Entwicklung. Durch die neuen Therapien konnten die hämodynamischen Werte, die funktionelle Leistungsfähigkeit, aber insbesondere auch das Überleben – im Vergleich zu historischen Kontrollen – verbessert werden. Der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan zeigt auch Effekte auf die periphere Vaskulopathie der SSc im Sinne einer prophylaktischen Wirkung auf das Auftreten neuer Fingerkuppenulzera.



Oliver Distler

**Tabelle 1. Molekular-gerichtete Therapieansätze bei der SSc – die «Biologika» der Fibrotherapie. Die Substanzen befinden sich derzeit in klinischen Studien.**

Zielmolekül	Hemmsubstanz
TGFβ	Zahlreiche, Antikörper
CTGF	Antikörper
c-abl, PDGFR, c-kit	Imatinib, Dasatinib
src	Dasatinib
IL-13	Antikörper
5-HT2B	Tergurid

*TGFβ*: transforming growth factor beta; *CTGF*: connective tissue growth factor; *c-abl*: cellular Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1; *PDGFR*: platelet-derived growth factor receptor; *src*: cellular and sarcoma; *IL-13*: interleukin-13; *5-HT2B*: Serotonin-Rezeptor-2B.

## Fazit

Die SSc hat sich zu einer therapierbaren Erkrankung entwickelt. Während eine antifibrotische Therapie unverändert nicht zur Verfügung steht, können verschiedene Organmanifestationen wie beispielweise die PAH inzwischen behandelt werden. Die neuen antifibrotischen Therapieansätze sind hoffnungsvoll. Umso mehr

rücken die Früherkennung und die behandelbaren Organmanifestationen der SSc für den betreuenden Arzt in den Vordergrund.

### Korrespondenz:

PD Dr. Oliver Distler  
Rheumaklinik  
Universitätsspital  
CH-8091 Zürich  
[oliver.distler@usz.ch](mailto:oliver.distler@usz.ch)

### Literatur

- Distler O, Gay S. Sklerodermie. *Internist*. 2010;51:1.
- Clements PJ, Furst DE, Wong W-K, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(6):1194–203.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. The scleroderma lung study research group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655–66.
- Distler JHW, Distler O. Criteria to select molecular targets for anti-fibrotic therapy. *Rheumatology*. 2008;47(suppl\_5):v12–3.
- Chung L, Zamanian RT. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. In: Distler O, ed. *Scleroderma – modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy*. Bremen: unimed; 2009:39–46.