

Konnektivitiden – Entzündungskrankheiten des Bindegewebes

Vortrag am Patiententag 2009, Inselspital Bern

Das Bindegewebe ist die organische Substanz, welche zwischen den Zellen liegt und diese miteinander verbindet (verbinden=konnektieren). Konnektivitiden sind chronische Entzündungskrankheiten des Bindegewebes in Folge einer aus der Balance geratenen Immunabwehr. Ein Hauptbestandteil des Bindegewebes ist das Kollagen („Klebstoff“), weshalb diese Erkrankungen früher auch „Kollagenosen“ genannt wurden. Die Faktoren, welche durch eine fehlerhafte Immunreaktion eine autoimmune Konnektivitis auslösen können, sind noch nicht eindeutig definiert. Man nimmt aber an, dass sowohl eine genetische Veranlagung wie auch Umgebungsfaktoren (z.B. Infektionen) eine Rolle spielen.

Da sich Bindegewebe überall im Organismus findet, kann das klinische Erscheinungsbild der Konnektivitiden ausserordentlich vielfältig sein. Krankheitsausdehnung und Schweregrad der Entzündungsaktivität können von Patient zu Patient enorm variieren. Selten treten bei den Konnektivitiden alle klassischen Krankheitssymptome gleichzeitig auf, weshalb die definitive Diagnose unterschiedlich lange nach Krankheitsbeginn gestellt wird. Wird die Diagnose Konnektivitis einmal gestellt, dann kann in den meisten Fällen mit Hilfe von verschiedenen Blutuntersuchungen und organspezifischen diagnostischen Untersuchungen eine korrekte Einteilung der Erkrankung zu einem spezifischen Krankheitsbild geschehen.

a) klassische Krankheitsbilder

- Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)
- Progressive systemische Sklerose
- Limitierte Systemsklerose (CREST)
- Dermato- und Polymyositis
- Sjögren-Syndrom
- Mischkonnektivitis (MCTD)

b) spezielle Formen

- Misch-Formen (Overlap-Syndrom)
- Undifferenzierte Konnektivitis (genaue Zuteilung zu a) nicht möglich)

Beschreibung der klassischen Konnektivitiden

Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)

Jedes Jahr erkranken 1-10 pro 100'000 Einwohner an Systemischem Lupus Erythematodes (SLE). Praktisch sämtliche Organe wie z.B. Niere, Herz, Lunge und das Nervensystem können mitbefallen werden. Häufig treten zuerst unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber und Gelenksbeschwerden auf. Der SLE manifestiert sich häufig an der Haut, wobei verschiedene Formen des Haut-Lupus vorkommen können. Besonders charakteristisch ist das „Schmetterlingserythem“ (flächige Rötung über Nase und Wangen), welches nicht selten den Weg zur Diagnose SLE weist. Typisch für den SLE ist, dass verschiedene Symptome zu verschiedenen Zeiten auftreten können, was manchmal die Diagnosestellung verzögert. Die häufigsten ernsthaften Komplikationen beim SLE sind der Befall der Nieren und des Gehirns.

Deshalb ist es wichtig, den Urin regelmässig auf erhöhtes Eiweiss oder Blut hin zu untersuchen, den Blutdruck regelmässig zu messen und auch auf Symptome des Nervensystems (z.B. Missempfindungen in den Extremitäten, Sehstörungen oder neuartige Kopfschmerzen), aber auch auf neu aufgetretene Depressionen oder sonstige psychische Störungen zu achten. Als Komplikation bei SLE kann es auch zu Störungen der Blutgerinnung kommen, welche sich z.B. in Form von Venenthrombosen, Lungenembolien, Schlaganfällen oder ungewollten Schwangerschaftsabbrüchen manifestieren können.

Sjögren-Syndrom (SS)

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist mit einem Vorkommen von ca. 2% die häufigste Konnektivitis. Beim SS ist hauptsächlich das Bindegewebe der Speicheldrüsen entzündet, was sich in einer extremen Mund- und Augentrockenheit äussert. Die Schleimhaut-Trockenheit beim SS führt auch häufig zu Problemen im Verdauungstrakt (Verstopfung) oder den Luftwegen (Reizbarkeit, Infekt-Anfälligkeit). Ein Befall der Nieren kommt relativ selten (2%) vor und führt dann meist zu Störungen im Säure-Basen-Haushalt. In ca. 50% tritt das SS begleitend zu einer anderen rheumatisch-entzündlichen Krankheit, z.B. einer Rheumatoiden Arthritis auf (sekundäres SS). Die Behandlung der Trockenheits-Symptome beim Sjögren-Syndrom mit geeigneten rückfeuchtenden Präparaten ist wichtig zur Vermeidung von Komplikationen wie Karies oder lokalen Infektionen.

Sklerodermie, Systemsklerose

Das besondere Merkmal der progressiven systemischen Sklerose (PSS) ist der Befall der Haut mit lokalem Verlust der Elastizität und Durchblutungsstörung. Dabei kommt es oft zu Schmerzen in den Finger- und Zehenspitzen und zum Absterben (Nekrose) kleiner Hautbezirke. Praktisch 100% der Patienten mit PSS leiden an einem Raynaud-Syndrom, d.h. einer Kälte-Überempfindlichkeit der Finger und Zehen mit sichtbarer Durchblutungsstörung (Weiss- und Blauverfärbung). Das Raynaud-Syndrom kommt in leichterer Form sowohl bei anderen Konnektivitiden in ca. 50-60%, wie auch bei gesunden Personen, v.a. jungen Frauen, in ca. 5% vor.

Es gibt zwei Hauptformen der Systemsklerose: bei der limitierten Form ist die Symptomatik auf den Hautbefall der Hände und Füsse sowie den Mundbereich beschränkt. Innere Organe sind erst nach längerem Krankheitsverlauf betroffen. Bei der diffusen Sklerodermie ist der Hautbefall nicht auf Hände und Füsse beschränkt, innere Organe sind beteiligt und die Krankheit schreitet schneller voran.

Bedrohliche Krankheitsmanifestationen bei der PSS sind der Befall der Lungen in Form eines Bluthochdrucks in den Lungenarterien sowie der Befall der Nieren, welcher sich durch einen schweren Bluthochdruck manifestiert.

Dermatomyositis und Polymyositis

Bei der Dermatomyositis und der Polymyositis ist die Muskulatur betroffen. Meist ist die Entzündung auf die Skelettmuskulatur (willkürliche Muskeln) beschränkt, was sich in erster Linie als Muskelschwäche äussert. Ein typisches klinisches Merkmal der Dermatomyositis ist die Hautentzündung mit lilafarbener Hautveränderung im Bereich des Décolletés, der Augenlider und über den Streckseiten von Gelenken. Bei beiden Erkrankungen kann auch die Muskulatur von inneren Organen (Herz, Lunge und Magendarmtrakt) betroffen sein.

Spezielle Konnektivitis-Formen

Manchmal, v.a. in frühen Phasen der Erkrankung, ist eine genaue diagnostische Zuteilung (noch) nicht möglich. Besteht jedoch kein Zweifel daran, dass eine Konnektivitis vorliegt, dann wird in diesem Fall der Begriff „undifferenzierte Konnektivitis“ benutzt.

Mischkonnektivitis (MCTD), Overlap-Syndrom

Die verschiedenen Symptome und Laborphänomene, welche typisch für eine spezielle Form der Konnektivitis sind, können manchmal auch „überlappen“ (englisch: overlap). Falls bei ein und demselben Patienten Symptome von verschiedenen Konnektivitis-„Prototypen“ auftreten, spricht man von einem Overlap-Syndrom. Die MCTD (Sharp-Syndrom) ist dem SLE verwandt und vor allem durch Muskel- und Gelenkentzündungen sowie einen charakteristischen Auto-Antikörper (anti-RNP) definiert.

Vaskulitis – Rheuma des Gefässsystems

Systemische Vaskulitiden sind seltene Entzündungskrankheiten der blutführenden Gefässe. Verschiedene Vaskulitis-Formen können sich punkto Organbefall, Schweregrad der Entzündung und Krankheitsverlauf stark unterscheiden. Die richtige diagnostische Einteilung einer Vaskulitis ist deshalb für die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. Durch eine differenzierte, an Krankheitsausdehnung und Entzündungsaktivität adaptierte Therapie kann die Medikamenten-Wirkung maximiert und die Nebenwirkungsrate minimiert werden. Vaskulitis-Patienten können hierzu einen wichtigen Beitrag leisten, indem sie Warnsymptome eines drohenden Krankheitsschubes rechtzeitig selbst erkennen und dem Arzt mitteilen.

Eine Entzündung der Gefässwand kann zu folgenden Komplikationen führen:

- Die im Rahmen einer Vaskulitis gebildeten Entzündungsstoffe gelangen direkt in den Blutkreislauf, was zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Müdigkeit und Grippe-ähnlichen Beschwerden führen kann.
- Das Blutgefäss kann sich durch die Entzündung verschliessen, wodurch die nachgeschaltete Gewebeversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen beeinträchtigt wird.
- Durch die Entzündung leidet die Stabilität der Gefässwand. Als Folge davon können lokale Aussackungen im Verlauf des Blutgefässes auftreten.
- Kleine Blutgefässe werden durch die Entzündung ihrer Wand durchlässig, sodass rote Blutzellen und andere Blutstoffe ins Gewebe austreten. An der Haut kann dies zu sichtbaren purpurrot gefärbten, leicht erhabenen Flecken führen – der sogenannten "Purpura".

Trotz der enormen Auswahl an technischen diagnostischen Hilfsmitteln kann die Diagnose einer Vaskulitis in vielen Fällen schon aufgrund der Krankengeschichte, der Symptome und einiger Laborwerte vermutet werden. Von zentraler Bedeutung ist jedoch immer die Sicherung der Diagnose „Vaskulitis“ mittels Gewebeprobe. Im Prinzip gilt, dass erst dann eine bestimmte Vaskulitis-Form diagnostiziert werden darf, wenn eine „Vaskulitis“ direkt nachgewiesen worden ist. Erst dann kann die genaue Klassifikation der Vaskulitis erfolgen.

Vaskulitiden werden anhand des Musters des Gefässbefalls eingeteilt, d.h. ob kleine, mittelgrosse oder grosse Gefässe durch die Vaskulitis befallen sind. Sind Gefässe wie z.B. die Arterien der Arme und Beine betroffen, so können wegen der Minderversorgung mit Sauerstoff rasche Muskelermüdung und –schmerzen

auftreten. Bei vollständigem Verschluss eines Blutgefässes kann der nachgeschaltete Gewebebezirk absterben. Symptome, welche bei Kleingefäss-Vaskulitiden auftreten sind z.B. die bereits erwähnte Purpura, ein rotes Auge, Nervenschmerzen, Nierenentzündung (meist schmerzlos!) oder Gelenkschwellungen. Primäre systemische Kleingefäss-Vaskulitiden können mit Hilfe von im Blut nachweisbaren ANCA-Antikörpern in ANCA-positive und ANCA-negative eingeteilt werden. Zu den ANCA-positiven Kleingefässvaskulitiden gehören der Morbus Wegener (WG), die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und das Churg-Strauss Syndrom (CSS). Im Gegensatz zu den ANCA-negativen Kleingefässvaskulitiden verlaufen diese drei Erkrankungen oft aggressiver und benötigen eine intensivere Medikamententherapie.

Die meisten Vaskulitiden verlaufen chronisch, mit Phasen von Krankheitsruhe (Remission) oder Krankheitsschüben (Rezidive). Deswegen müssen regelmässig im Krankheitsverlauf die aktuelle Krankheitsausdehnung (Organbefall) und Krankheitsaktivität (Schwere der Entzündung) überprüft und die Therapie danach massgeschneidert werden.

Warnsymptome bei Konnektivitis & Vaskulitis

Probleme, bei denen Sie Ihren Arzt kontaktieren sollten:

Augen

- Rotes Auge
- Plötzliche Sehverschlechterung
- Schmerzen

Haut

- Blutroter punktförmiger Ausschlag
- Schmerzhaft rot verfärbte Hautknoten
- Offene Stellen an der Haut

Hals, Nasen, Ohren

- Hörsturz (plötzlicher Hörverlust)
- Schnell auftretende Heiserkeit
- Anhaltend verstopfte Nase, blutig-krustiger Schnupfen

Kopf, Gehirn

- Neuartige, starke Kopfschmerzen
- Schwellung der Schläfenarterien
- Lähmungserscheinungen
- Rasche Ermüdbarkeit und Schmerzen beim Kauen

Nerven

- Kribbeln, Missempfindungen an den Füßen, seltener an den Händen

Herz, Kreislauf

- „Herzklemmen“, Schmerzen hinter dem Brustbein bei Belastung
- Luftnot
- Neu aufgetretener, hoher Blutdruck

Lungen

- Bluthusten und Luftnot

Darm

- Blutige Durchfälle
- Anhaltende kolikartige Bauchschmerzen

Befinden

- Nachtschweiss
- Extreme Müdigkeit und Schlaptheit
- Erkältungsgefühl
- Fieber

Gelenke

- Gelenkschwellungen
- Neue aufgetretene Gelenkschmerzen in Ruhe

Nieren

- Blut oder Eiweiss im Urin, sichtbar oder messbar mit Urinstreifentest

Grundsätze der medikamentösen Therapie bei Konnektividen & Vaskulitiden

Die Behandlung einer Konnektivitis oder Vaskulitis sollte der Verantwortung eines erfahrenen Rheumatologen unterliegen. Grössere Zentren, zum Beispiel ein Universitätsspital, haben den Vorteil genügend hoher Patientenzahlen und der damit verbundenen Erfahrung der Kaderärzte in der Betreuung von Patienten mit Konnektividen und Vaskulitiden.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Rheumatologe und verschiedenen Spezialisten (Nephrologen, Dermatologen, Augenärzte, Pneumologen, Radiologen...) ist von zentraler Bedeutung.

Unter dem Begriff der Krankheitsausdehnung verstehen wir Anzahl und Art der betroffenen Organe. Als Krankheitsaktivität wird das Ausmass der Entzündungsreaktion in den Organen bezeichnet. Auswahl und Dosis der Medikamente müssen laufend an Krankheitsausdehnung und Krankheitsaktivität angepasst werden. Durch ständiges Anpassen der Therapie an die aktuelle Krankheitsaktivität können die Medikamenten-Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert werden. Klassisches Beispiel sind cortisonhaltige Medikamente (=Kortikosteroide, Gluko-Kortikoide). Sie bilden einen Therapie-Grundpfeiler bei den meisten Vaskulitiden und Konnektividen (Ausnahmen: Sklerodermie und Sjögren-Syndrom). Kortikosteroide eignen sich hervorragend dazu, die Krankheitsaktivität rasch herunter zu regulieren. Rascher, oft hoch dosierter Einsatz von Kortikosteroiden kann helfen, schwere Organschäden zu verhindern. Nicht selten wirkt Cortison dadurch lebensrettend. Werden Kortikosteroide zu lange in hoher Dosis gegeben, führen sie zu verstärktem Knochenabbau (Osteoporose), Bluthochdruck, Nebennierenrindenschwäche und erhöhter Infektionsneigung. Das Osteoporoserisiko unter Cortisonbehandlung wird durch gleichzeitige hohe Zufuhr von Kalzium und Vitamin D vermindert. Bei schon vorhanden er Osteoporose stehen heute Medikamente zur Hemmung weiteren Knochenabbaus zur Verfügung (die sogenannten Bisphosphonate).

In der Regel werden von Beginn weg sogenannte „Basistherapeutika“ verabreicht, um Cortison einzusparen. Diese Medikamente wirken weniger rasch als Cortison. Dafür können sie die Entzündungsaktivität und Gewebeschäden unter Vermeidung der Cortisonlangzeitnebenwirkungen längerfristig vermindern.

Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID)

Dies sind keine Basistherapeutika, denn sie wirken rein symptomlindernd. Dasselbe gilt für reine Schmerzmittel (Analgetika) wie Paracetamol oder Opiate. NSAID oder Analgetika sind in vielen Situationen wertvolle Ergänzungen und helfen dabei, die Lebensqualität zu erhalten. Bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden und NSAID steigt das Risiko an, ein Magengeschwür zu entwickeln, deshalb werden in solchen Fällen zusätzlich magenschützende Medikamente verordnet.

Zu den seit langem bewährten Basismedikamenten, wie den Antimalarika, Azathioprin, Methotrexat, Cyklophosphamid, Cyclosporin und anderen, sind in den letzten Jahren sogenannte Biologika zur Unterdrückung der Entzündungsreaktion und überschiessenden Immunantwort hinzugekommen. TNF-Alpha-Hemmer (Remicade®, Enbrel®, Humira®) oder Rituximab (Mabthera®) werden nicht nur bei der rheumatoiden Arthritis, sondern auch bei Konnektivitiden und Vaskulitiden oftmals sehr erfolgreich eingesetzt.

Bei Vaskulitiden und Konnektivitiden treten auch ganz spezifische Probleme auf, die gezielt angegangen werden sollten. Bei Sklerodermie z.B. können schwere Durchblutungsstörungen an den Fingern und Zehen durch Prostazyklin-Infusionen (Iloprost) gebessert werden. Der ebenfalls bei Sklerodermie vorkommende Bluthochdruck in den Lungenarterien (Pulmonale Hypertonie) wird günstig durch den Einsatz von Bosentan (Tracleer®) und Sildenafil (Revatio®), beeinflusst.

Die Behandlung von Konnektivitiden und Vaskulitiden erfordert oft den Einsatz mehrerer Medikamente in Kombination über längere Zeit, oft über Jahre. Dem guten Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient kommt deshalb eine sehr wichtige Bedeutung zu. Eine ganz zentrale Rolle bei der erfolgreichen Langzeitbehandlung spielen Aufklärung und Patientenschulung. Am besten beginnen diese schon in den ersten Phasen der Abklärung einer Konnektivitis/Vaskulitis. Im Verlauf sollten Patienten sorgfältig über alle Aspekte ihrer Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten informiert werden. Nur so kann der Betroffene Selbstverantwortung wahrnehmen und in schwierigen Therapieentscheidungen kompetent mitwirken. Idealerweise führt ein Patient Buch über seine Erkrankung und weiss genau, mit welchen Medikamenten und in welcher Dosis im Moment behandelt wird. Auch muss der Patient über die wichtigsten Medikamentennebenwirkungen Bescheid wissen, sowie über die nötigen Blut- und Urinkontrollen informiert sein.