

Leitlinien

Z Rheumatol 2025 · 84 (Suppl 4):S113–S175
<https://doi.org/10.1007/s00393-025-01696-y>
Angenommen: 15. Juli 2025
Online publiziert: 11. November 2025
© Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und
klinische Immunologie e.V. Published by Springer
Medizin Verlag GmbH. All rights reserved 2025



S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der systemischen Sklerose“

Langfassung

Jörg C. Henes¹ · Swantje Arndt² · Melanie Berger³ · Michael Czihal⁴ · Jörg Distler⁵ · Christian Erbel^{6,7} · Thomas Frielings⁸ · Claudia Günther^{9,10} · Isabell Haase¹¹ · Nicolas Hunzelmann¹² · Ina Köller¹¹ · Michael Oeschger² · Jochen Jackowski^{13,14} · Ulf Müller-Ladner¹⁵ · Antje Prasse¹⁶ · Gabriela Riemekasten¹⁷ · Jan Schirmer¹⁸ · Marc Schmalzing¹⁹ · Matthias Schneider²⁰ · Falk Schumacher^{21,22} · Margitta Worm²³ · Stefan M. Weiner²⁴ · Norbert Blank²⁵

Inhalt

- 1 Allgemeine Angaben zur Erstellung der Leitlinie
- 1.1 Vorbemerkung
- 1.2 Begründung der Leitlinie
- 1.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe
- 1.4 Methodische Grundlagen
- 1.5 Redaktionelle Unabhängigkeit
- 1.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren
- 2 Empfehlungen zu einzelnen Manifestationen/Organbeteiligungen
- 2.1 Hautsklerose
- 2.2 Periphere vaskuläre Störungen
- 2.3 Lungenbeteiligung bei SSc
- 2.4 Pulmonal(arterielle) Hypertonie
- 2.5 Herzbeteiligung bei SSc
- 2.6 Zahn-Mund-Kiefer-Beteiligung
- 2.7 Gastrointestinale Beteiligung
- 2.8 Nierenbeteiligung bei systemischer Sklerose
- 2.9 Muskuloskeletale (MSK) Manifestationen der Systemsklerose
- 2.10 Patientenorientierte Parameter und Selbsthilfegruppen
- 2.11 Fertilität, Sexualität und Schwangerschaft bei systemischer Sklerose
- 2.12 Stammzelltransplantation und andere zelluläre Therapien
- Anhang
- Literatur

1 Allgemeine Angaben zur Erstellung der Leitlinie

1.1 Vorbemerkung

Zur Wahrung einer geschlechtergerechten Sprache hat sich die Leitlinienkommission entschlossen, in dieser Leitlinie (LL) die Begriffe „Betroffene“ und „Erkrankte“ zu verwenden. Als Grundlage hierfür dient der Leitfaden „Geschlechtergerechte Sprache in der DGRh e.V.“ aus dem Jahr 2022 [1].

1.2 Begründung der Leitlinie

Die „Leitlinie Diagnostik und Therapie der systemischen Sklerose“ soll dazu beitragen, die Versorgung von Erkrankten mit systemischer Sklerose (SSc) zu verbessern.

Der Bedarf an zusätzlicher Evidenz zu Diagnostik, Prognose und Therapie der SSc ist hoch. Trotz umfangreicher Evaluation neuer Therapieansätze in Studien stehen aktuell zur primären Therapie der Fibrose in vielen Organbereichen keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung. Durchbrüche der Therapiemöglichkeiten in randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) konnten in den letzten Jahren durch den positiven Effekt von Nintedanib auf den Verlust der forcierten Vitalkapazität (FVC) sowie durch den effektiven Einsatz von Tocilizumab (TCZ) bei intesti-

► Zusatzmaterial online

Dieser Beitrag (<https://doi.org/10.1007/s00393-025-01696-y>) enthält ein weiteres Online-Dokument: DGRh-Leitlinienreport.

Die Kurzfassung der Leitlinie „Diagnostik und Therapie der systemischen Sklerose“ finden Sie unter <https://doi.org/10.1007/s00393-025-01695-z>.

AWMF-Leitlinien Register Nr.: 060-014, Klasse: S2k

Konsensbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) und beteiligter medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen

Leitlinien Registernummer: 060-014

Version: 1.0

Geplante Fertigstellung: 15.07.2025

Weitere Informationen zu den Affiliations der Autoren befinden sich auf der letzten Artikelseite.



Zusatzmaterial online – bitte QR-Code scannen

tieller Lungenerkrankung im Rahmen der SSc (SSc-ILD) erreicht werden [2–4].

Aufgrund der eher geringen Prävalenz der Erkrankung in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung und der Vielzahl der beteiligten medizinischen Fachdisziplinen wird ein gemeinsamer Leitfaden benötigt. Hierdurch soll auch der Transfer der aktuellen Evidenz zu neuen Therapiemöglichkeiten in die klinische Praxis erleichtert werden.

Die Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) zur Therapie der SSc wurden 2017 publiziert [2]. Eine aktualisierte Version ist im Oktober 2024 erschienen [5]. In Deutschland existierte bislang keine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der SSc. Das S2k-Leitlinien-Format gibt uns die Möglichkeit, konkrete und aus Erfahrungen abgeleitete Empfehlungen auszusprechen.

Die Leitlinie richtet sich an alle in der Behandlung der SSc eingebundenen Fachdisziplinen, Betroffene und Selbsthilfegruppen.

1.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.3.1 Leitlinienkoordinator*in/ Ansprechpartner*in Leitlinienkoordinator.

Prof. Dr. Norbert Blank
Universitätsklinikum Heidelberg
Med. Klinik 5 Rheumatologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel 06221 56 8030
Fax: 06221 56 6119

Leitliniensekretariat.

Anna Julia Voormann
Geschäftsstelle der DGRh
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin
Tel.: 030 24 04 84 70

1.3.2 Mitglieder der Leitliniengruppe, beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh). Beteiligt waren weiterhin Mandatstragende aus zahlreichen weiteren Fachgesellschaften, Disziplinen, die

sich ebenfalls mit der Behandlung der vielgestaltigen Manifestationen der systemischen Sklerose befassen, und Selbsthilforganisationen (► Tab. 1), darunter die Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauftorschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V. (DGZMK), Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie e.V. (DNSS) und Sklerodermie Selbsthilfe e.V. (S-SH).

Für die Leitlinienerstellung wurde weiterhin die Pulmonale Hypertonie e.V. angefragt, die jedoch aus kapazitären Gründen keinen Vertreter entsenden konnte.

1.3.3 Beteiligung von Erkrankten/ Betroffenen

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung der SSc-Erkranktenvertretung des Vereins SSH erstellt. Die Vereinsvorstände vertreten die Interessen und Belange von ca. 1200 an SSc-erkrankten Vereinsmitgliedern und haben einen guten Überblick zu deren medizinischen Problemen und Schwierigkeiten im Umgang mit der Erkrankung. Beide waren stimmberechtigt und vom 20.09.2020 bis 15.07.2025 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

1.3.4 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch Simone Witzel, AWMF-Leitlinienberaterin, methodisch begleitet. Administrative Arbeiten und Koordination erfolgten über Frau Grimm als Betreuerin der DGRh.

1.4 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 01.03.2021). Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage

ge 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.

1.4.1 Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz

Gemäß AWMF-Regelwerk erfolgte zur Erstellung der vorliegenden S2k-Leitlinie keine systematische Literaturrecherche und -bewertung. Die abzudeckenden Themenbereiche wurden, basierend auf einem Entwurf der Leitlinienkoordination während eines ersten Leitlinientreffens, im Konsens mit Zustimmung aller erarbeitet. Neben einer allgemeinen Einführung wurden die klinischen Themengebiete Hautsklerose, periphere vaskuläre Störungen, Lungenfibrose, pulmonalarterielle Hypertonie, Herzbeteiligung, Nierenbeteiligung, gastrointestinale Beteiligung, Zahn-Mund-Kiefer-Beteiligung, Arthritis/Tenosynovitis, patientenorientierte Parameter/supportive Therapien/Selbsthilfegruppen, Sexualität und Schwangerschaft und Stammzelltransplantation formuliert und Autoren-/Expertengruppen, bestehend aus einer Auswahl der Mandatstragenden, zugeordnet.

Die Kapitel zu den definierten Themengebieten wurden zunächst von den zugeordneten kleineren Expertengruppen erarbeitet, basierend auf einer nichtsystematischen Auswertung der verfügbaren Literatur. Die einzelnen Themenbereiche wurden dann von allen Teilnehmenden in 2 Videokonferenzen ausführlich diskutiert. Mit Blick auf die spätere Konsensabstimmung wurden Inhalte und Formulierungen mit Zustimmung von allen Teilnehmenden angepasst. Hierbei wurden Empfehlungen (zur Definition von Graduierung und Konsensstärke s. Abschn. 1.4.3 und 1.4.4) entworfen und die zentralen Ergebnisse der verfügbaren wissenschaftlichen Quellen kritisch im kommentierenden Begleittext diskutiert.

Nach Erstellung der Unterkapitel wurden diese zu einem ersten Manuskriptentwurf zusammengefügt und der gesamten Leitliniengruppe zur Korrektur und Kommentierung zugänglich gemacht. Das so überarbeitete Manuskript mit Vorschlägen zu Empfehlungen bildete die Grundlage der Konsensfindungstreffen.

Tab. 1 Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. Norbert Blank	DGRh, DNSS, LL-Koordinator	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Jörg Henes	DGRh, DNSS	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Jörg Distler	DGRh, DNSS	20.09.2020 bis 15.07.2025
PD Dr. Marc Schmalzing	DGRh, DNSS	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Matthias Schneider	DGRh, LL-Beauftragter DGRh	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner	DGRh, DNSS, DGIM	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Gabriela Riemekasten	DGRh, DNSS	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Ina Kötter	DGRh	20.09.2020 bis 15.07.2025
Dr. Jan Henrik Schirmer	DGRh (Fellow)	20.09.2020 bis 15.07.2025
Dr. Isabell Haase	DGRh (Fellow)	20.09.2020 bis 15.07.2025
Dr. Falk Schumacher	DGRh (Fellow)	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann	DDG, DNSS	20.09.2020 bis 15.07.2025
Univ.-Prof. Dr. Claudia Günther	DDG, DNSS	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Margitta Worm	DDG, DNSS	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Antje Prasse	DGP	20.09.2020 bis 15.07.2025
Dr. Melanie Berger	DGP	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Christian Erbel	DGK	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Thomas Frieling	DGVS	20.09.2020 bis 15.07.2025
PD Dr. Michael Czihal	DGA	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Stefan M. Weiner	DGfN	20.09.2020 bis 15.07.2025
Swantje Arndt	SSH	20.09.2020 bis 15.07.2025
Michael Oeschger	SSH	20.09.2020 bis 15.07.2025
Prof. Dr. Jochen Jackowski	DGZMK	20.09.2020 bis 15.07.2025
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Andrea Grimm	DGRh Betreuung	20.09.2020 bis 15.07.2025
Simone Witzel	AWMF Betreuung	20.09.2020 bis 15.07.2025

1.4.2 Strukturierte Konsensfindung

Die Inhalte dieser Vorarbeiten wurden als übergreifende Prinzipien und als Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie in den einzelnen Themenbereichen zusammengestellt. Mit einer Delphi-Umfrage wurde die grundlegende Zustimmung zu den zentralen Empfehlungen schriftlich erhoben. Hierbei hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, mit „ich stimme zu“, „ich bin dagegen und habe den folgenden Änderungsvorschlag“ abzustimmen oder sich „aufgrund von Interessenkonflikten zu enthalten“. Dieses Verfahren erfolgte einmalig.

Aussagen, die weniger als 100 % Zustimmungen erhalten haben oder deren Wortlaut gering verändert wurde, wurden in der nachfolgenden strukturierten Konsensfindung diskutiert, bearbeitet, und abschließend wurde erneut darüber abgestimmt. Hierzu waren 4 virtuelle Treffen notwendig. Die Konsensfindung erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsenkonferenz (NIH-Typ) unter einer unabhängigen Moderation durch eine Vertreterin der AWMF. Der Ablauf war wie folgt:

Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch den LL-Koordinator, Moderation der Diskussion und Abstimmungen durch die Vertreterin der AWMF, Gelegenheit zu Erläuterungen und Kommentaren der AG-Mitglieder, Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen durch LL-Mitglieder, Abstimmung der Alternativvorschläge und der finalen Empfehlungen durch alle LL-Mitglieder.

1.4.3 Festlegung des Empfehlungsgrades

Die verwendete Empfehlungsgraduierung ist in **Tab. 2** angegeben. Neben der Evidenz wurden bei der Empfehlungsstärke unter anderem klinische Erfahrung und Patientenpräferenz berücksichtigt. Zusätzlich wurden weitere Kriterien wie Konsistenz der Studienergebnisse; klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken; Nutzen-Schaden-Verhältnis; ethische, rechtliche, ökonomische Verpflichtungen; Patientenpräferenzen; Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem und die Umsetzbarkeit im Alltag/in verschiedenen Versorgungsbereichen bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt.

Tab. 2 Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen		
Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
Starke Empfehlung	Soll/soll nicht	↑↑/↓↓
Empfehlung	Sollte/sollte nicht	↑/↓
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	↔

Tab. 3 Feststellung der Konsensstärke	
Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberchtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberchtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberchtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberchtigten

Evidenzstufen (z.B. IIa) wurden nicht formuliert, da der Leitlinie keine systematische Literaturrecherche und -bewertung zugrunde liegt.

1.4.4 Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß Tab. 3 klassifiziert. Gemäß AWMF-Regelwerk ist eine Zustimmung von > 75 % der abstimgenden Mandatstragenden notwendig für einen Konsens mit Annahme der Empfehlung (Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten werden von der Grundgesamtheit der abstimgenden Mandatstragenden abgezogen).

Wird kein Konsensus erzielt, sondern eine mehrheitliche Zustimmung oder DisSENS festgestellt, sieht das AWMF-Regelwerk die Dokumentation an einer entsprechenden Stelle im Leitlinienreport vor.

Das AWMF-Regelwerk (<https://www.awmf.org/regelwerk/>) nennt die folgenden Möglichkeiten zum Umgang mit Dissens:

1. Die Fachgesellschaft beantragt die Aufnahme eines Sondervotums oder die Darlegung des begründeten Dissenses zu den Aussagen, die nicht mitgetragen werden können. Dieses Sondervotum wird von der Fachgesellschaft selbst als konkreter Alternativvorschlag mit nachvollziehbarer Begründung formuliert und in die Leitlinie aufgenommen.
2. Die Fachgesellschaft beantragt Klarstellung im Leitlinienreport, dass sie am Entwicklungsprozess beteiligt war, jedoch den finalen Text der Leitlinie nicht mitträgt. Der Leitlinientext bleibt in diesem Fall unverändert in der Fassung, die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe konsentiert und

von den anderen Fachgesellschaften verabschiedet wurde.

3. Die Fachgesellschaft zieht ihre Beteiligung zurück und wird nicht mehr als Beteiligte genannt. Der Leitlinientext bleibt auch in diesem Fall unverändert wie unter 2.
4. Die anderen beteiligten Fachgesellschaften entscheiden über Fortführung der Verhandlungen oder Herausgabe der Leitlinie ohne Beteiligung der Fachgesellschaft, die den Konsens nicht mitträgt.

1.5 Redaktionelle Unabhängigkeit

1.5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie wurde finanziert durch die DGRh, wobei die finanzierende Organisation keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung genommen hat.

1.5.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den direkten, finanziellen und indirekten Interessen wurden bei Projektbeginn mittels standardisierter Online-Formulare auf dem AWMF-Portal Interessenerklärung online erhoben und von Herrn Prof. Blank als LL-Koordinator auf den inhaltlichen Bezug zur Leitlinie bewertet. Hierbei erfolgte auch eine Fremdbewertung der dargelegten Interessen für diejenigen, die Interessen bewerten.

Ein geringer Interessenkonflikt wurde bei Angabe von relevanten Industrie-finanzierten Vortragshonoraren gewertet. Dies führte zu Limitierung von Leitungsfunktionen.

Ein moderater Interessenkonflikt wurde bei Angabe von relevanten Berater- und

Gutachtertätigkeiten, Tätigkeit an Ausbildungsinstituten mit thematischem Bezug zur Leitlinie, Drittmittelforschung und Zuwendungen der Industrie für Projekte gewertet und führte zur Stimmenthaltung bei thematisch relevanten Abstimmungen.

Ein starker Interessenkonflikt wurde bei Angabe von fachspezifischen Patenten, Eigentümerinteressen in relevanter Höhe und bei einer überwiegenden Tätigkeit für die Industrie gewertet und führte zum Ausschluss von Beratungen.

Aufgrund ihrer jeweiligen Expertise waren alle LL-Mitglieder an der Entwicklung und den Beratungen der einzelnen Kapitel beteiligt. Ein Mitglied wurde aufgrund eines hohen Interessenkonfliktes (Patente und Eigentümerinteressen) von der Konsensfindung und der abschließenden Abstimmung ausgeschlossen, bleibt aber Mitglied und Koautor der LL-Gruppe. Ein weiteres Mitglied wurde bei fehlenden Angaben zu Interessenkonflikten von der LL-Gruppe ausgeschlossen. Alle zugelassenen Mandatstragenden erhielten ein einfaches Stimmrecht.

Mögliche Verzerrungen der LL-Aussagen durch Interessenkonflikte können durch die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter Einsatz formaler Techniken, die neutrale Moderation und die Offenlegung und Bewertung der Interessenkonflikte als gering angesehen werden.

1.5.3 Verabschiedung

Die Leitlinie wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Kommentierung vorgelegt und von allen beteiligten Fachgesellschaften im Zeitraum vom 14.10.2024 bis 30.06.2025 verabschiedet.

1.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 15.07.2025 bis zur nächsten Aktualisierung bis 14.07.2030 gültig. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Kontaktdaten Leitliniensekretariat.

Anna Julia Voormann
Geschäftsstelle der DGRh

Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin
Tel.: 030 24 04 84 70
E-Mail: anna.voermann@dgrh.de

Systemische Sklerose – Definition, Epidemiologie und Diagnostik

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Systemerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Bei einer Prävalenz von etwa 300 Erkrankten pro 1 Mio. Einwohner in Europa sind in Deutschland etwa 20.000 Menschen von dieser Erkrankung betroffen, Frauen 5-mal häufiger als Männer. Die Literatur zeigt Daten für die Inzidenz von 19 bis 40 pro 1 Mio. Einwohner mit steigender Tendenz. In Deutschland wird somit von 1500 bis 3000 Neuerkrankungen pro Jahr ausgegangen [6, 7]. Die Pathogenese der Erkrankung ist komplex und zu großen Teilen noch nicht bekannt. Neben der bestehenden Evidenz zu verschiedenen prädisponierenden genetischen Faktoren gibt es auch konkrete Hinweise für eine Begünstigung der Erkrankung durch Umwelteinflüsse [8]. Pathophysiologisch führen sowohl zelluläre als auch humorale Prozesse durch die Aktivierung von aberranten Fibroblasten zu einer übermäßigen Produktion von extrazellulärer Matrix mit Fibrosierung von Haut und Organen. In einer frühen Phase der Erkrankung überwiegen häufig die Inflammation und Vaskulopathie, wohingegen im weiteren Krankheitsverlauf häufig vermehrt fibrosierende Prozesse auftreten [9, 10].

Bei >90 % der Betroffenen können antinukleäre Antikörper (ANA) festgestellt werden. Von diesen spielen Anti-Zentromer (CENP-B)-AK, Anti-RNA-Polymerase-III (RNA POL III)-AK und Anti-Topoisomerase-I (Scl-70)-AK eine bedeutende Rolle bei der Diagnosestellung und Prognoseabschätzung der Erkrankung [10]. Als erstes klinisches Symptom tritt bei der SSc häufig das durch Kälte oder Stress getriggerte sekundäre Raynaud-Phänomen (RP) im Rahmen einer Hypersensitivität der Blutgefäße auf, welches sich im Gegensatz zum primären RP junger Frauen meist im mittleren Lebensalter manifestiert und nicht selten mit verschiedenen pathologischen Veränderungen der Akren (z.B. digitale Ulzerationen) vergesellschaftet ist

[11, 12]. Die Kapillarmikroskopie bietet eine gute Möglichkeit zur Differenzierung eines primären und sekundären RP und prognostischen Abschätzung in einem frühen Krankheitsstadium oder bei Verdacht auf eine SSc. Die typische Hautsklerose beginnt meist im Bereich der Finger (Sklerodaktylie) und kann im Verlauf auf weiter proximale Körperregionen übergehen. Unterschieden wird die limitierte kutane (lc) SSc (Hautsklerose nur distal der Ellenbogen- oder Kniegelenke) von der diffus-kutanen (dc) SSc (Hautsklerose auch proximal der Ellenbogen- oder Kniegelenke) [13]. Neben dem definierten Ausmaß des Hautbefalls sind bei Betroffenen mit einer lcSSc häufiger CENP-B-AK, ein höheres Risiko für die Ausbildung einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), ein ausgeprägtes RP und digitale Ulzerationen beschrieben. Bei Erkrankten mit einer dcSSc dagegen werden häufiger Scl-70-Antikörper oder RNA POL III-AK nachgewiesen, eine interstitielle Lungenerkrankung und andere fibrosierende Organmanifestationen [14]. Als weitere Form der SSc wird das Sklerodermie-Overlap-Syndrom beschrieben. Die Betroffenen zeigen hierbei Zeichen einer SSc in Kombination mit anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen wie des systemischen Lupus erythematoses, des Sjögren-Syndroms, der Myositis oder der rheumatoïden Arthritis.

Als Anhaltspunkt für die Diagnosestellung können die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der EULAR dienen, wobei diese für den Einschluss von Betroffenen in Studien entwickelt wurden und keine Diagnosekriterien darstellen ([14]; □ Tab. 4).

Die möglichen Organmanifestationen im Rahmen der SSc stellen einen wichtigen Faktor für die Prognoseabschätzung dar; 75 % der Organmanifestationen treten in den ersten 5 Jahren nach dem Auftreten eines RP auf [15]. Die interstitielle Lungenerkrankung („interstitial lung disease“ [ILD]), welche etwa bei 50–60 % der Betroffenen auftritt, die PAH, welche etwa bei 10 % der Erkrankten auftritt, und die Nierenbeteiligung in Form der renalen Krise stellen die wichtigsten prognoserelevanten Organbeteiligungen der SSc dar [16, 17]. Weitere wichtige Manifestationen

sind die Herzbeteiligung, die gastrointestinale Beteiligung, die Zahn-Mund-Kiefer-Beteiligung, Arthritis und Tenosynovitis.

In der European Scleroderma Trial and Research Group(EUSTAR)-Kohorte wurde eine Sterblichkeit der SSc von 10 % in dem Beobachtungszeitraum von 2,3 Jahren gezeigt [18]. Die Gesamtsterblichkeit der Betroffenen mit SSc ist im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 3- bis 4-Fache erhöht [18]. Die Diagnose und Therapie der SSc sollten somit möglichst früh erfolgen. Die Prognose des Krankheitsverlaufes hängt maßgeblich von den jeweiligen Organmanifestationen ab, wobei die Erkrankung durch ihr heterogenes Bild in hoher Maße einer individualisierten Therapie und einer engen interdisziplinären Abstimmung bedarf. Die Empfehlungen zur immunmodulierenden Therapie der entzündlichen Hautveränderungen, der musculoskeletalen Manifestationen und der Organbeteiligung werden in den einzelnen Kapiteln detailliert dargestellt. Glukokortikide spielen in der Therapie der SSc eine untergeordnete Rolle und werden aufgrund des erhöhten Risikos für eine renale Krise nur in niedriger Dosierung eingesetzt [8]. Neben der medikamentösen Therapie können Krankheitsverlauf und Lebensqualität der Betroffenen maßgeblich durch eine intensive kombinierte physikalische Therapie und Physiotherapie verbessert werden.

Übergeordnete Empfehlungen

Empfehlung I.

SSc-Erkrankte sollen interdisziplinär versorgt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung II.

SSc-Erkrankte sollen an einem Zentrum für SSc behandelt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung III.

Eine frühe Diagnosestellung und eine rasche Therapieeinleitung sind wichtig, um Organschäden zu vermeiden, Schmerzen zu reduzieren und die Beweglichkeit zu erhalten.

↑↑, Konsens: 100 %

Tab. 4 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der SSc aus dem Jahr 2014. Bei einer Summe von mindestens 9 Punkten kann die Erkrankung als SSc klassifiziert werden [14]		
ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der SSc von 2014. Bei einer Summe von mindestens 9 Punkten kann die Erkrankung als SSc klassifiziert werden [10]		
Kriterien	Subkriterien	Wichtung
Hautverdickung Finger	Hautfibrose proximal der Metakarpophalangealgelenke (MCP) beidseits (Befall über die Finger hinaus)	9
	Fingerödem („puffy fingers“)	2
	Nur Sklerodaktylie ganzer Finger (distal der MCP)	4
Läsionen der Fingerspitze	Digitale Ulzera	2
	Grübchen („pitting scars“)	3
Teleangiektasien	–	2
Pathologische Kapillarmikroskopie (avaskuläre Felder, Megakapillaren)	–	2
Pulmonalerarterielle Hypertonie und/oder interstitielle Lungen-erkrankung	–	2
Raynaud-Syndrom	–	3
SSc-spezifische AK (Anti-Zentromer-AK, Anti-Scl-70-AK, Anti-RNA-Polymerase-III-AK)	–	3
MCP Metakarpophalangealgelenke, SSc systemische Sklerose		

Empfehlung IV.

Patientenschulung und partizipative Entscheidungsfindung sollen Teil der Behandlung sein.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung V.

Die Aktivität und Ausprägung der SSc sollen durch regelmäßige Untersuchungen, unter Zuhilfenahme der jeweiligen (validierten) Instrumente und diagnostischen Methoden überwacht werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung VI.

Die medikamentöse Behandlung soll sich an dem individuellen Risikoprofil der Erkrankten, Komorbiditäten und der am schwersten betroffenen Organmanifestation orientieren.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung VII.

Patientenadaptierte physikalische Therapie-modalitäten sowie Kälteschutz, Schutz vor Verletzungen, Nikotinkarenz, Verzicht später Mahlzeiten bei ausgewogener Ernährung und regelmäßige sportliche Betätigung sowie rehabilitative Maßnahmen sollen Teil einer jeden SSc-Behandlung sein.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 1.3

Bei Hautsklerose und bei funktionellen Einschränkungen sollen frühzeitig Lymphdrainagen und Physiotherapie eingesetzt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 1.4

Systemische Glukokortikoide sollten nicht für die Therapie der Hautsklerose eingesetzt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 1.5

Eine etablierte Therapie der Calcinosis cutis ist nicht belegt.

↔, Konsens: 100 %

2.1.1 Beurteilung der Hautsklerose – der modifizierte Rodnan Skin Score (mRSS)

Die Hautsklerose wird mittels des modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) standardisiert quantifiziert. Dabei wird die Hautdicke als Grad der Sklerose in 17 verschiedenen Körperarealen evaluiert (Gesicht, Thorax, Abdomen, Oberarme, Unterarme, Hände, Finger, Oberschenkel, Unterschenkel, Füße).

Der Score wurde von Gerald Rodnan an der Universität Pittsburgh als 5-stufiger Score entwickelt und später in die aktuelle 4-stufige Form modifiziert [19]. Abhängig vom Grad der palpierter Hautdicke und Hautfältelung wird den untersuchten Hautarealen ein Wert von 0 bis 3 zugewiesen.

Die Ermittlung des mRSS sollte regelmäßig bei Betroffenen durchgeführt und durch ein standardisiertes Vorgehen ausgeführt werden. Link zum mRSS-Lehrvideo Dan Furst: https://www.youtube.com/watch?v=Bl3EX_2PaUc.

Dabei entspricht 0 normaler, nicht verhärteter Haut, die gut fühlbar ist. Beim Wert 1 liegt eine leichte Verhärtung vor, es gelingt noch gut, eine Hautfalte zu legen. Bei 2 palpier man eine mittelmäßige Verhärtung und kann kaum noch eine Hautfalte legen, feine oberflächliche Fältchen sind nicht mehr sichtbar. Beim Wert von 3 besteht eine massive Verhärtung der Haut, die keine Faltenbildung zwischen 2 Fingern mehr zulässt [20].

Die Werte der 17 Areale werden summiert und können zu einem maximalen

Empfehlung VIII.

Bei jedem Erkrankten mit SSc sollte eine Teilnahme im DNNS-Register und an einer Thera-PIESTUDIE geprüft werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Allgemeine Empfehlungen zu körperlicher Untersuchung, Labor und Scores bzw. Patientenfragebögen

(Abb. 1)

2 Empfehlungen zu einzelnen Manifestationen/Organbeteiligungen

2.1 Hautsklerose

Empfehlung 1.1

Die Hautsklerose sollte mithilfe des modifizierten Rodnan Skin Score beurteilt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 1.2

Eine progrediente Hautsklerose soll immun-suppressiv behandelt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

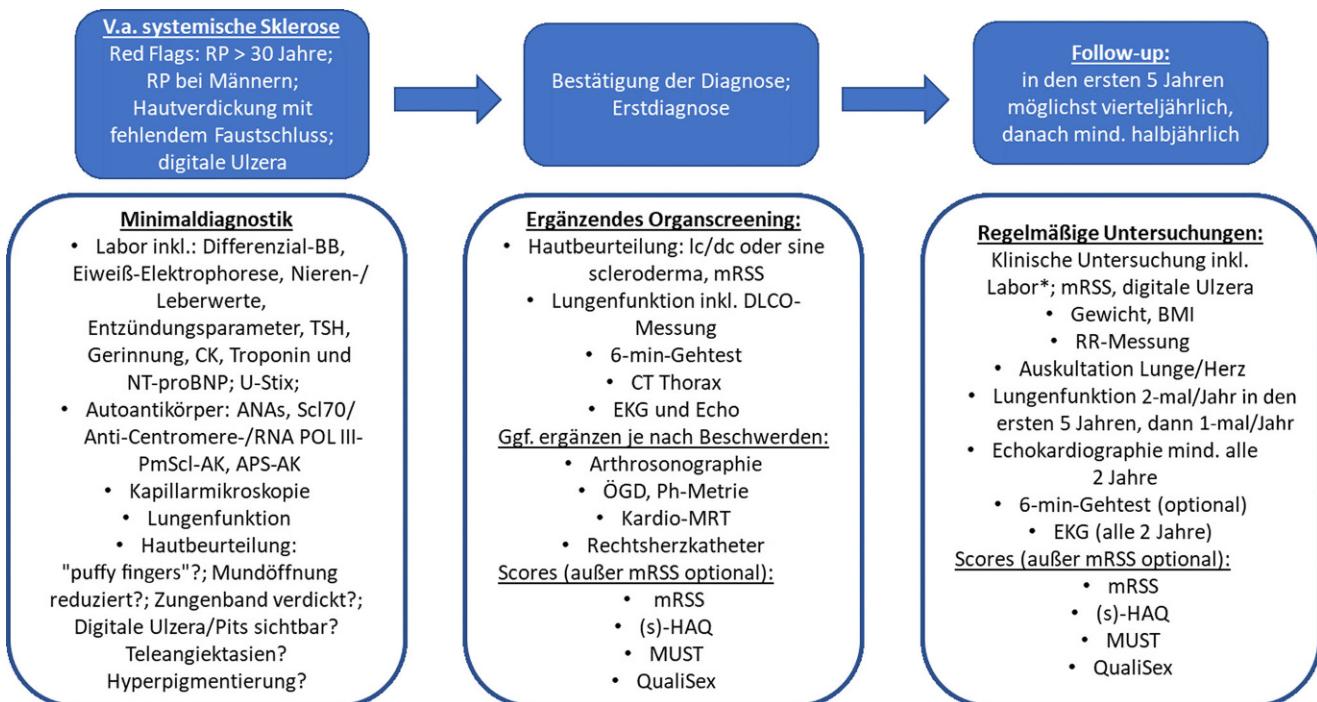


Abb. 1 ▲ Allgemeine Empfehlungen zu körperlicher Untersuchung, Labor und Scores bzw. Patientenfragebögen. *DLCO* Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, *RP* Raynaud-Phänomen, *mRSS* modifizierter Rodnan Skin Score, *MUST* Malnutrition Universal Screening Tool, *MRT* Magnetresonanztomographie, *s HAQ* scleroderma health assessment questionnaire, *ÖGD* Ösophagogastroduodenoskopie. Asterisk Minimal Empfehlung Labor bei Follow-up: Diff-BB, Krea, Harnstoff, Harnsäure, GOT/GGT, LDH, NT-proBNP, U-Stix

mRSS von 51 führen. Idealerweise verwendet man eine Körperzeichnung und trägt die Zahlen ein, wo sie dann automatisch oder händisch summiert werden (Abb. 1 [21]). In größeren Arealen wie am Unterarm, sollte eine repräsentative Läsion gewählt oder der durchschnittliche Wert ermittelt werden [20].

Der mRSS ist vor allem in der frühen Phase der dcSSc gut einsetzbar, da hier die Hautdicke zunimmt und auch mit dem Krankheitsprogress korreliert. Im Spätstadium der SSc kann es zu einer Atrophie der oberen Haut und Anhaftung an die tieferen sklerosierten Schichten kommen, was im Englischen als „tethering“ bezeichnet wird. Diese dünne atrophe Haut erhält einen Score von 0. Dies bedeutet, dass sich der mRSS im Krankheitsverlauf auch wieder verringern kann.

Ähnliche Unsicherheiten können zu Beginn der Erkrankung im ödematischen Stadium auftreten. Ein reines Ödem sollte ebenfalls mit 0 bewertet werden. Die interindividuellen Unterschiede zwischen Untersuchern können relativ hoch sein und mehrere Punktwerte umfassen. Dies kann durch Training verringert werden. Aller-

dings lassen sich diese Varianzen nicht ganz vermeiden, da die Einschätzung der Dicke zu einem gewissen Grad subjektiv bleibt. Deshalb sollte in klinischen Studien der mRSS im Verlauf, wenn immer möglich, von ein und demselben Untersucher/derselben Untersucherin erhoben werden. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass der mRSS in Grenzen in der Lage ist, ein Therapieansprechen zu messen [20].

Der mRSS ist daher der am besten etablierte Parameter für die Quantifizierung des Ausmaßes und zur Beurteilung von Änderungen der Hautsklerose über die Zeit. Longitudinale Untersuchungen sollten möglichst durch den gleichen Untersucher/die gleiche Untersucherin durchgeführt werden (Abb. 2).

2.1.2 Pharmakologische und nichtpharmakologische Behandlung der Hautsklerose

Die Therapie der Hautsklerose sollte sich an der Phase des Fibroseprozesses (früh vs. spät), der entzündlichen Krankheitsaktivität und dem Fortschreiten der Sklerose orientieren. Bisher gibt es noch keine allgemein validierten Kriterien, ab welcher

Zunahme der Hautsklerose bzw. des mRSS eine signifikante Verschlechterung anzunehmen ist, die dann eine weitere Escalation der immunsuppressiven Therapie begründen ließe. Nach Einschätzung der Expertinnen und Experten sollte mindestens eine Zunahme des mRSS von 3 Punkten vorliegen, um eine Zunahme der Hautsklerose zu definieren.

2.1.3 Immunsuppressive Medikamente

Es gibt derzeit keine explizit zugelassene Therapie für die Hautsklerose. Die systemische Therapie mit Glukokortikoiden (GC) sollte zur Therapie der Sklerose aufgrund der Risiko-Nutzen-Abwägung vermieden werden [2, 22].

Zwei randomisierte Studien weisen darauf hin, dass Methotrexat (MTX) das Fortschreiten der Hautsklerose in frühen Formen der SSc vermindern kann (einmal statistisch signifikant, einmal als Trend) [23, 24]. Eine Dosierung von 10–20 mg pro Woche wird empfohlen, abhängig von der Entwicklung des Krankheitsgeschehens.

In den aktuellen EULAR-Empfehlungen [2] wird der Einsatz von Mycophenolat-Mo-

Modifizierter Rodnan Skin Score (mRSS):

Gesicht: _____
re. Hand: _____
re. Finger: _____
re. UA: _____ re. OA: _____
Abdomen: _____
re. OS: _____
re. US: _____
re. Fuß: _____
Summe der Scores: _____

li. Hand: _____ li. Finger: _____
li. OA: _____ li. UA: _____
Thorax: _____
li. OS: _____
li. US: _____
li. Fuß: _____

Abb. 2 ▲ Visualisierung des mRSS zur Dokumentation der Hautverdickung

fetil (MMF) oder Mycophenolsäure (MPA) in einer Dosis von bis zu 2 g pro Tag (bzw. 720–1440 mg Mycophenolsäure) empfohlen. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Therapie dabei außerhalb der Zulassung für MMF oder MPA erfolgt.

Aufgrund des höheren Nebenwirkungsrisikos wird Cyclophosphamid (CYC), in der Regel mit einer monatlichen i.v.-Gabe, erst nach einem Fortschreiten der Hautmanifestation unter MMF empfohlen. In Einklang mit den Ergebnissen der sog. „*scleroderma lung studies*“ I und II [25, 26] und der chronisch entzündlichen Natur der SSc sollte im Anschluss an eine Therapie mit CYC eine Immunsuppression z. B. mit MMF fortgesetzt werden.

Der B-Zell-depletierende CD20-Antikörper Rituximab zeigte in einer kleineren multizentrischen japanischen Studie signifikante Effekte auf den mRSS [27]. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Maher et al. [28].

Für Betroffene in frühen, entzündlichen Stadien könnte der Interleukin(IL)-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab (TCZ) eine Option darstellen. Sowohl in einer Phase-2- als auch in der nachfolgenden Phase-3-Studie zeigte sich ein Trend zu geringeren mRSS-Werten in der Tocilizumab-Gruppe im Vergleich zur Plazebogruppe [4, 29, 30]. Daten für andere, nicht frühe, nicht entzündliche Stadien liegen nicht vor, sodass ein Einsatz bei dieser Gruppe derzeit nicht empfohlen werden kann.

Für beide Biologika kann der Einsatz bei alleiniger Progression an der Haut nicht allgemein empfohlen werden und ist von der

individuellen Gesamtkonstellation abhängig.

Auf die Rolle der autologen Stammzelltransplantation und anderer zellulärer Therapien in der Therapie der Hautsklerose wird weiter unten in einem eigenen Kapitel eingegangen.

2.1.4 Nichtpharmakologische Therapie der Hautsklerose

Auch die nichtpharmakologische Therapie zielt bei SSc-Betroffenen darauf, die Lebensqualität und die funktionellen Beeinträchtigungen der Erkrankung zu verbessern [31]. Nach Anwendung verschiedener Trainings- und Übungsverfahren bzw. Lymphdrainagen wurde in randomisiert kontrollierten Studien eine Verbesserung der Beweglichkeit und/oder Lebensqualität gezeigt [32–34].

In der frühen Phase der Erkrankung, mit einer auf Hände und Unterarme bzw. Unterschenkel begrenzten Hautbeteiligung und einem langsamen Fortschreiten kann eine UVA-1- oder Bade-PUVA-Therapie in Erwägung gezogen werden [35, 36]. Kontrollierte Studien liegen bisher jedoch nicht vor. Für die Wirkung der extrakorporalen Photopherese auf die Hautsklerose liegen widersprüchliche Daten vor [37, 38].

Maßnahmen zur Aufklärung über die Erkrankung und das Eigenmanagement (Internet-basiert) bezogen auf Handfunktion, mundbezogene Beschwerden, tägliche Aktivität und Fatigue können erfolgreich sein [39, 40].

Daher sollten bei SSc-Erkrankten mit Bewegungseinschränkungen insbesonde-

re der Extremitäten und/oder Herz-Kreislauf-Einschränkungen physiotherapeutische Maßnahmen eingeleitet werden, die die Gelenkfunktionen und körperliche Belastbarkeit verbessern bzw. die Progression der Kontrakturen aufhalten. Bei Betroffenen mit SSc und geschwollenen Händen soll manuelle Lymphdrainage durchgeführt werden, um die Handfunktion zu verbessern [32–34, 39, 40].

Eine Lichttherapie kann für die Behandlung der beginnenden Hautfibrose in Erwägung gezogen werden [35, 36].

2.1.5 Calcinosis cutis

Als Calcinosis cutis werden Kalkablagerungen in der Dermis und Subkutis bezeichnet, welche klinisch als hautfarbene, weißlich-gelbe oder erythematöse, hart palpable Papeln, Noduli oder Plaques imponieren. Wenn diese ulzerieren (penetrieren), entleert sich kalk- oder grünsähnliches Material. Es wird vermutet, dass rezidivierende strukturelle Gewebebeschäden und eine krankheitsbedingte Minderdurchblutung mit resultierender Hypoxie zu einem erhöhten intrazellulären Kalziumeinstrom und somit zu einer Mineralisation des betroffenen Gewebes führen [41]. Basierend auf bisher unveröffentlichten Daten des DNSS, tritt eine Calcinosis cutis unabhängig von der zugrunde liegenden Unterform der SSc (limitiert, diffus, Overlap-Syndrom) bei ca. 10–15 % aller Erkrankten auf. Ein hohes Lebensalter, eine lange Krankengeschichte sowie der Nachweis von Anti-CENP-, Anti-Polymyositis/Scleroderma(PM-Scl)- oder Anticardiolipin-Antikörpern scheinen mit einer Calcinosis cutis assoziiert zu sein. Eine die Kalzinose begleitende Entzündungsreaktion kann im Einzelfall nur schwer von einer beginnenden Superinfektion abgegrenzt werden. Dieses klinische Problem tritt oft im Bereich der Hände von SSc-Erkrankten auf [42].

Bisher gibt es keine evidenzbasierte Standardtherapie der Calcinosis cutis, es liegen Einzelfallberichte zu verschiedenen systemischen und lokalen Verfahren vor, die im Einzelfall in Erwägung gezogen werden können. Das primäre therapeutische Ziel in der Behandlung sollte bei jedem Betroffenen eine Symptomlinderung und eine Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung sein, jedoch nicht die

vollständige Entfernung der Kalkherde. Klinische Kontrollen asymptomatischer, nichtprogressiver Verkalkungen sind ausreichend, wohingegen bei progressiver Erkrankung ein individuelles Therapiekonzept unter Berücksichtigung konservativer und operativer Möglichkeiten erarbeitet werden muss [42, 43].

Die medikamentöse und nichtmedikamentöse Verbesserung der Perfusion stellt eine wichtige allgemeine Therapieempfehlung dar. Die Perfusionsverbesserung kann sich positiv auf die Calcinosis auswirken und nichtmedikamentös durch Physiotherapie, Lymphdrainage oder auch durch Wärmeanwendung in Form von z.B. Paraffinbädern erreicht werden [43].

Auch das Auftragen von Natriumthiosulfat 10–25 % in DAC Basiscreme 1-mal täglich auf die betroffenen Areale oder eine intraläsionale Injektion von Natriumthiosulfat wurde in Fallserien beschrieben [44]. Eine retrospektive Analyse an 35 Erkrankten mit Kalzinosen, darunter 6 mit SSc, zeigte eine klinische Besserung nach 6-monatiger Behandlung mit topischem 25 %igem Natriumthiosulfat. Bei 3 Erkrankten kam es zum vollständigen Abheilen, wobei Kinder besser ansprachen als Erwachsene (54 % vs. 17 %) [45].

Chirurgische Maßnahmen sind bei einer bestehenden oder drohenden Weichteilinfektion sowie bei mechanischen Reizzuständen indiziert. Bei größeren Kalkablagerungen kann eine chirurgische Intervention mit dem Ziel der Reduktion hierdurch bedingter Schmerzen, Deformitäten, Bewegungseinschränkungen und Hautulzerationen empfohlen werden. Ein Débridement wird bei superfiziellem Kalkherden mittels Inzision, Drainage oder Kürettage empfohlen. Eine ausgedehnte chirurgische Intervention ist bei subkutanen oder tiefer liegenden Kalzifikationen notwendig [46, 47].

2.2 Periphere vaskuläre Störungen

Empfehlung 2.1

Bei Abklärung eines Raynaud-Phänomens (RP) soll die SSc als prognostisch bedeutsame Differenzialdiagnose stets erwogen werden.
↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.2

Regelmäßige Evaluationen sollen bezüglich RP, trophischen Veränderungen und digitalen Ulzera erfolgen.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.3

Zur Abklärung eines RP sollen die Kapillarmikroskopie und Autoantikörperdiagnostik eingesetzt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.4

Bei Verdacht auf Digitalarterienverschlüsse sollte das Vorliegen einer Makroangiopathie abgeklärt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.5

Bei RP kann der Einsatz von Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridintyp erwogen werden.

↔, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.6

Beim schweren RP oder bei digitalen Ulzera sollen PDE-5-Inhibitoren oder i.v.-Prostazyklinanaloga (präferenziell Iloprost) zum Einsatz kommen.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.7

Beim refraktären RP können Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer oder eine topische Behandlung mit nitrathaltigen Salben erwogen werden.

↔, Konsens: 94 %

Empfehlung 2.8

Bei digitalen Ulzera soll der Endothelinrezeptorantagonist Bosentan zur Anwendung kommen, um neuen Ulzera vorzubeugen.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.9

Bei Anhaltspunkten für Digitalarterienverschlüsse kann der Einsatz eines Thrombozytenaggregationshemmers (ASS 100 mg/Tag) erwogen werden.

↔, Konsens: 100 %

Empfehlung 2.10

Bei Makroangiopathie und arteriosklerotischen Veränderungen soll eine medikamen-

töse Sekundärprophylaxe nach aktuell gültigen Leitlinien erfolgen.

↑↑, Konsens: 100 %

2.2.1 Raynaud-Phänomen (RP)

Das Raynaud-Phänomen (RP) ist charakterisiert durch anfallsartige Weißfärbung der Akren, vorwiegend der Finger, hauptsächlich infolge Kälteexposition und/oder emotionalem Stress [48]. Die sequentielle Blau- und Rotfärbung im Anschluss an die obligate Weißfärbung ist nicht zwingend für die Diagnosestellung erforderlich. Häufig gehen die Attacken mit Schmerzen und Missemmpfindungen einher. Hierzulande betrifft das RP ca. 5–10 % der Bevölkerung [49]. Das primäre RP als rein funktionelle Störung ohne nachweisbare zugrunde liegende Erkrankung tritt häufiger beim weiblichen Geschlecht auf und manifestiert sich typischerweise in der zweiten und dritten Lebensdekade [48, 49].

Hingegen liegt dem sekundären RP eine ursächliche Erkrankung zugrunde. Wenn auch insgesamt selten (schätzungsweise ca. 0,5 % aller RP-Fälle), so stellen doch Collagenosen und hier insbesondere die SSc bedeutsame Differenzialdiagnosen des sekundären RP dar [50]. Die Rate der Transition von einem zunächst als primär eingeschätzten RP hin zu einem sekundären RP auf dem Boden einer Collagenose beträgt ca. 2–3 %/Jahr [11, 51]. Das RP ist das bedeutsamste Frühsymptom der SSc und lässt sich als Erstmanifestation bei 86–96 % der Betroffenen nachweisen [52, 53]. Dabei gibt es keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit des RP zwischen verschiedenen Ausprägungsformen der SSc [52]. Im Mittel tritt bei der dcSSc das RP etwa 5 Jahre früher in Erscheinung als bei lcSSc. Bei den Betroffenen wirkt sich das RP negativ hinsichtlich einer Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus [54] und kann auch jahreszeitunabhängig die Lebensführung beeinträchtigen [55].

Ein wesentliches Warnzeichen („red flag“) für eine sekundäre Ursache des RP ist der Symptombeginn jenseits des 30. Lebensjahres. Neben den typischen Hautveränderungen sind klinische Indikatoren für eine möglicherweise zugrunde liegende SSc die Daumenbeteiligung [56] sowie ein nachweisbarer Verschluss (ggf. bilateral) der A. ulnaris in der körperlichen Untersuchung [57, 58]. Gelegentlich sind

Tab. 5 Charakteristische Befunde der Kapillarmikroskopie in verschiedenen Erkrankungsstadien der systemischen Sklerose („scleroderma pattern“)

	Erkrankungsmuster bei systemischer Sklerose		
	Frühes Stadium	Aktives Stadium	Spätes Stadium
Kapillardichte (pro mm)	> 7	Reduziert (4–6)	Stark reduziert (< 3)
Kapillargröße (µm)	> 50 (Megakapillaren)	> 50 (Megakapillaren)	/
Pathologische Kapillarmorphologie	–	+	++
Mikrohämorrhagien	+/-	+/-	–

bereits makroskopisch Teleangiektasien an der Nagelfalz sichtbar. Für die strukturierte Verlaufsbeobachtung des RP kann der validierte Raynaud's Condition Score (RCS) eingesetzt werden [59].

2.2.2 Diagnostik: Kapillarmikroskopie

Die Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes zur Evaluierung der Mikroangiopathie stellt eine Basisuntersuchung zur (Früh-)Erkennung der SSc dar und wurde neben dem klinischen Kriterium RP in die ACR-/EULAR-Klassifikation der SSc aufgenommen [60]. Die Methode ist einfach, nicht invasiv, mit limitiertem zeitlichem Aufwand und kostengünstig durchführbar. Die apparativen Voraussetzungen und Details der Durchführung und Analyse sind entsprechenden Übersichtsarbeiten zu entnehmen [61–63]. Steht kein Videokapillarmikroskop zur Verfügung, kann eine Basisuntersuchung alternativ auch mit einem Dermatoskop erfolgen.

Die Untersuchung an Digitus 2–5 beidseits zeigt typische Veränderungen der Kapillaren bereits früh im Erkrankungsverlauf. Diagnostisch vorrangig bedeutsam ist der Nachweis von Megakapillaren (> 50 µm), des Kapillarverlusts bis hin zu avaskulären Feldern sowie von Mikrohämorrhagien. Drei Stadien des kapillarmikroskopischen Befundmusters bei SSc („scleroderma pattern“) können unterschieden werden (► Tab. 5; [63]). Die Interobserver-Übereinstimmung ist sehr hoch [62].

In Kombination mit der Autoantikörperdiagnostik weist die Kapillarmikroskopie einen hohen positiven (ca. 80%) wie negativen prädiktiven Wert ($\geq 90\%$) für die Vorhersage einer SSc bei Betroffenen mit RP auf [11, 64]. Wenn beide Tests negativ waren, lag die Rate der Entwicklung ei-

ner SSc in der Langzeitbeobachtung einer großen Kohorte von RP-Betroffenen bei lediglich 1,8% [11].

2.2.3 Digitale Ulzerationen

Bei Erkrankten mit SSc treten digitale Ulzerationen (DU) bei 50–70 % der Betroffenen im Verlauf der Erkrankung auf, etwas häufiger bei der dcSSc [65, 66]. Sie tragen wesentlich zu Schmerzen und Krankheitslast der Betroffenen bei [67, 68]. DU können einzeln oder an mehreren Fingerendgliedern auftreten, während dorsalseitige Ulzerationen weniger häufig sind. Das Auftreten wiederholter Ulzerationen wird bei bis zu einem Drittel der Erkrankten mit SSc angegeben [69, 70].

Mittels nichtinvasiver Diagnostik lässt sich in der Mehrzahl der Erkrankten mit DU eine reduzierte Perfusion der Finger nachweisen [71–73], die tatsächliche Rate der Erkrankten mit Digitalarterienverschlüssen ist jedoch unklar. Die zugrunde liegende progressive Vaskulopathie resultiert in einer akralen Ischämie und kann bis hin zur Gangrän führen. Dies betrifft ca. 1,5–9 % der Betroffenen und kann die Notwendigkeit einer Fingeramputation nach sich ziehen [70]. Neben der digitalen Ischämie können kutane Kalzifikationen der Akren und lokale Infektionen bis hin zur Osteomyelitis (50 % *Staphylococcus aureus*, 25 % *Enterococcus faecalis*, *E. coli*) den Verlauf der DUs ungünstig beeinflussen [74, 75]. Nicht selten sind Akroosteolysen zu finden, die eine starke Assoziation mit schwerer digitaler Ischämie aufweisen [76].

DU bei Betroffenen mit SSc sind mit Schmerzen, erhöhtem Medikamentenverbrauch, verminderter Lebensqualität und erhöhter handbezogener Einschränkung einschließlich der beruflichen Aktivität assoziiert. Daten des digitalen Ulzeration-

Outcome (DUO-Register) zeigen, dass Erkrankte mit chronischem und/oder wiederholten DU Einschränkungen bezüglich der Aktivitäten (beruflich und privat) aufweisen, die erhebliche Kosten (20.000 bis 24.000 € pro Jahr) verursachen können [77, 78].

2.2.4 Makroangiopathie: Relevanz und klinisches Erscheinungsbild

Verschlüsse der A. ulnaris betreffen etwa ein Drittel der Erkrankten mit SSc, finden sich meist bilateral und sind assoziiert mit dem Auftreten von DU [57, 58, 79].

Betroffene mit SSc weisen darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten auf [80–82]. LcSSc-Erkrankte bzw. Erkrankte mit Nachweis von Anti-Zentromer-Antikörpern sind häufiger betroffen. Es ist davon auszugehen, dass neben klassischen Risikofaktoren der Arteriosklerose auch die spezifische Vaskulopathie der systemischen Sklerose in der Entstehung der Makroangiopathie der unteren Extremitäten eine Rolle spielt. Limitierte Evidenz deutet darauf hin, dass in diesen Fällen ebenfalls häufig ein distales Obstruktionsmuster mit Verschlüssen der tibialen Arterien (insbesondere A. tibialis posterior) und Fuß- bzw. Zehenarterien vorliegt [83–85]. Klinisch präsentieren sich Betroffene häufig mit ischämischen Ruheschmerzen der Zehen und Zehenulzera.

2.2.5 Beurteilung der Hand- und Fingerdurchblutung

Die klinische Eingangsuntersuchung umfasst die Palpation der Pulse der oberen Extremitäten. Ein sensitiver klinischer Test für die Erfassung von Verschlüssen der Fingerarterien und auch der A. ulnaris ist die Faustschlussprobe mit ischämischer Handarbeit (Allen-Test).

Bei klinischem Verdacht auf eine Makroangiopathie der Unterarmarterien sollte die CW-Doppler-basierte systolische Druckmessung der Armarteriendruckwerte erfolgen. Als apparative Verfahren in der Beurteilung der Fingerdurchblutung können u. a. die akrale Oszillographie (Photoplethysmographie) [86], die Thermographie [87], die hochauflösende Farbduplex- bzw. Power-Doppler-Sonographie der Digitalarterien [71, 72] sowie Laser-Dopp-

ler-basierte Verfahren mit ggf. Messung der Finger-/Zehenarteriendruckwerte [73] angewandt werden. Belastbare Daten zur diagnostischen Güte der genannten Verfahren im Methodenvergleich liegen nicht vor. In verschiedenen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen pathologischen Befunden und dem Vorliegen bzw. zukünftigen Auftreten von DU gezeigt werden [71, 72, 87]. Kein Verfahren kann bevorzugt empfohlen werden. Die Methoden der akralen Oszillographie und Thermographie erscheinen als am einfachsten durchführbar und interpretierbar. Bei allen der genannten Untersuchungstechniken ist auf eine adäquate medikamentöse bzw. physikalische (Warmwasserbad) Vasodilatation zu achten.

Die Farbduplexsonographie mit Analyse der Dopplerfrequenzprofile ist als wichtigstes bildgebendes Verfahren für die Detektion von Verschlüssen der Unterarmarterien anzusehen [79]. Auch die Untersuchung des Hohlhandbogens und der Fingerarterien ist mit hochauflösenden Schallköpfen möglich, jedoch sehr zeitaufwendig. Schnittbildgebende Untersuchungen, insbesondere die MR-Angiographie, können bei adäquater Durchführung eine Darstellung des Gefäßbaums bis auf Ebene der Hand- und Fingerarterien leisten [88]. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erlaubt die Darstellung der Hand- und Fingerarterien mit hoher Auflösung. Sowohl Schnittbildgebung als auch DSA bleiben jedoch in aller Regel ohne diagnostischen bzw. differenzialdiagnostischen Zusatznutzen, sind somit in den meisten Fällen entbehrlich.

Konventionelle Röntgendiagnostik, MRT und CT können für die Evaluation der knöchernen und weichteiligen Strukturen der Hände und Füße bei Betroffenen mit digitalen Ulzera sinnvoll sein.

2.2.6 Beurteilung der Fußdurchblutung

Die klinische Eingangsuntersuchung beinhaltet die Palpation der Pulse der unteren Extremitäten. Aufgrund des häufig distalen Befallsmusters der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremitäten bei SSc und bedingt durch weitere Einflussfaktoren (z.B. Media-

sklerose der Unterschenkelarterien) kann die Sensitivität des in der pAVK-Diagnostik etablierten Knöchel-Arm-Index für die Diagnostik der Makroangiopathie der unteren Extremitäten reduziert sein. Eine einfache durchzuführende alternative Methode ist die segmentale Oszillographie für die Etagenlokalisation von arteriellen Obstruktionen und zur Beurteilung der Fußdurchblutung [89]. Multimodale Bildgebung (Farbduplexsonographie, MR- oder CT-Angiographie) dient der Revaskularisationsplanung in Fällen mit Fuß- bzw. Zehenischämie. Die DSA bleibt der Referenzstandard und wird in der Regel in Interventionsbereitschaft in Fällen mit Fuß- bzw. Zehenischämie durchgeführt.

2.2.7 Medikamentöse Therapien der peripheren vaskulären Störungen bei SSc

Kalziumkanalblocker (CKB). CKB sind die Erstlinientherapie des RP bei SSc. Meist wird retardiertes Nifedipin eingesetzt. Andere CKB (vor allem Dihydropyridine wie Amlodipin und das besser verträgliche Lercanidipin) können in Erwägung gezogen werden, wenn Nifedipin nicht ausreichend wirkt oder nicht vertragen wird. Eine Metaanalyse fasste die Ergebnisse von 38 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 554 Patientinnen und Patienten mit sekundärem RP, überwiegend bei systemischer Sklerose, zusammen. Die CKB reduzierten signifikant Dauer und Häufigkeit der RP-Attacken. Höhere Dosen waren wirksamer als niedrigere Dosen [90]. In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie wurden orales Nifedipin und intravenöses Iloprost verglichen, und nur Iloprost reduzierte die Anzahl der DU [91, 92].

ACE-Hemmer und Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten. Der ACE-Hemmer Captopril zeigte in einer älteren einarmigen Studie bei Betroffenen mit sekundärem RP auf Basis einer SSc keinen Effekt im Sinne einer Reduktion von Anfallsschwere und -häufigkeit [93]. Der Angiotensin-1-Antagonist Losartan wurde ebenfalls gegenüber Nifedipin in einer kleinen randomisierten Studie verglichen [94]. In der Subgruppe der Betroffenen mit sekundärem RP bei SSc reduzierte Losartan stärker als Nifedipin, jedoch jeweils

knapp nicht signifikant, die Anfallsschwere und Anfallshäufigkeit nach 15 Wochen Behandlung.

Alpha-Blocker: Prazosin. Zwei beinahe 40 Jahre alte, kleine Studien verglichen den Alpha-1-Rezeptor-Blocker Prazosin in einem verblindeten Crossover-Design gegenüber Plazebo [95, 96]. Ein Cochrane-Review fasste beide Studien zusammen und konstatierte einen allenfalls moderaten Effekt hinsichtlich der Reduktion der Schwere/Häufigkeit des RP [97]. Zu beachten ist der additive blutdrucksenkende Effekt von nichtselektiven Alpha-Blockern in der Kombination mit PDE-5-Hemmern (Gefahr der Hypotonie).

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i). Sildenafil und Tadalafil reduzierten die Häufigkeit, Dauer und Schwere der RP-Attacken in 6 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 244 Erkrankten [98]. Zu PDE5i existiert zudem eine Metaanalyse mit 3 Studien (Sildenafil und Tadalafil), die zeigt, dass diese Medikamente positive Effekte bezüglich der Verbesserung und Reduktion der Anzahl von DU haben [99]. Bezüglich der Verhinderung neuer Ulzera sind die Ergebnisse nicht eindeutig, da eine plazebokontrollierte klinische Studie mit Tadalafil diesbezüglich positiv war [100], eine Studie mit Sildenafil allerdings negative Ergebnisse aufwies [101].

Prostazyklinanalogika. In einer systematischen Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien, die insgesamt mehr als 300 Erkrankte umfassten, war Iloprost das einzige Prostazyklinanalogon (Prostaglandin I2), welches das RP verbesserte [92]. Die Dosierung und die Anzahl der Behandlungstage waren dabei sehr unterschiedlich [91]. Alprostadil (Prostaglandin E1) scheint keinen Langzeitnutzen zu haben, stellt aber eine Alternative zu Iloprost für die kurzfristige Therapie z. B. schwerer digitaler Ischämien dar [102]. Die Effekte von Iloprost halten im Allgemeinen 4 bis 8 Wochen an; die Therapie muss meist mehrfach im Jahr wiederholt werden. Ein häufig eingesetztes Applikationsschema für Iloprost ist eine Infusion von maximal 2 ng/kgKG/min über 6 h und für 3 bis 5 Tage, in schweren Fällen sind auch längere

Applikationsdauern von 10 bis 21 Tagen beschrieben. Alle zeigten eine Verbesserung der Schwere und Häufigkeit der RP-Attacken, allerdings gibt es keine direkten Vergleichsstudien der verschiedenen Applikationsschemata. Das als Alternative nutzbare Alprostadiol wird in einer Dosierung von 40 µg über 2 h 2-mal täglich verabreicht. Zur Gesamtdauer der Applikation (3 Tage, 5 Tage oder länger) ist keine Datenbasis in Bezug auf das RP bei SSc vorhanden. Intravenöse Prostazyklinanaloga hatten bessere Effekte auf die Heilung und den Rückgang bestehender DU, aber diese Erkenntnis beruht auf explorativen Endpunkten in Studien zum RP [91, 103].

Topische Nitrate. Bereits 1982 wurde in einer Studie mit verblindetem Crossover-Design gegenüber Plazebo eine Reduktion der Anfallsschwere und -häufigkeit sowie eine Abnahme der mittleren Ulkusgröße der behandelten Hand bei 17 Betroffenen mit sekundärem RP bei SSc unter topischer Nitrattherapie berichtet [104]. Eine größere, multizentrische randomisierte Studie an 209 Betroffenen (60 % mit sekundärem RP bei SSc) zeigte, dass eine spezielle topische Nitroglycerin-Formulierung den RCS gegenüber Plazebo signifikant reduzieren konnte (primärer Endpunkt), wenn auch die Frequenz und Intensität der Raynaud-Attacken (gemessen mittels VAS) lediglich nichtsignifikant gesenkt werden konnten. In Deutschland ist Nitroglycerinsalbe ausschließlich zur Behandlung von Hämorrhoiden zugelassen. Empfehlungen zu Modus und Häufigkeit der Off-label-Anwendung für das RP liegen nicht vor. Die Kombination mit PDE5 ist kontraindiziert [105].

Endothelinrezeptorantagonisten (ERA). Zwei randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass eine Behandlung mit dem Endothelinrezeptorantagonist Bosentan das Entstehen neuer DU signifikant verhindert, insbesondere bei SSc-Erkrankten und mehr als 4 DU zu Therapiebeginn [106]. Ein rascheres Abheilen bestehender DU wurde jedoch nicht beobachtet. Bosentan ist in Deutschland als einziges hier aufgeführtes Medikament zur Rezidivprophylaxe rezidivierender DU zugelassen. Aufgrund der potenziellen Hepatotoxizität und Induktion einer An-

ämie sind unter Bosentan regelmäßige Kontrollen der Blut- und Leberwerte zu empfehlen.

Botulinumtoxin. Während randomisierte Studien zur Behandlung von DU nicht verfügbar sind, wurden für das sekundäre RP auf Basis der SSc 2 randomisierte plazebo-kontrollierte Studien publiziert mit unterschiedlichen Injektionsorten/Dosierungen von Botulinumtoxin A (dorsale Zwischenfingerräume [107] vs. oberflächlich plantar in Höhe der Intermetakarpalräume [108]). In beiden Studien konnte gegenüber Plazebo kein Nutzen in Bezug auf die Reduktion klinischer Endpunkte (u.a. Schwere der RP-Symptomatik auf Basis des RCS) belegt werden.

Thrombozytenaggregationshemmung. Es sind keine Studien verfügbar, die den therapeutischen Nutzen einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung bzw. einer therapeutischen Antikoagulation spezifisch auf die Entwicklung der Symptomschwere eines RP bzw. auf die Entstehung/Abheilung von DU untersucht haben. Demzufolge wurden diese nicht in die EULAR-Empfehlungen aufgenommen [109, 110]. Die Thrombozytenaggregationshemmung kann im Einzelfall bei schwerem RP bzw. DU bei Nachweis von Digitalarterienverschlüssen sowie, basierend auf den Behandlungsempfehlungen zur symptomatischen pAVK [89], bei Nachweis einer Makroangiopathie mit zugrunde liegenden arteriosklerotischen Veränderungen eingesetzt werden. In einer retrospektiven Auswertung des EUSTAR-Registers war die Gabe von ASS mit einem geringeren Neuauftreten von DU assoziiert [111].

Statine. Statine sind etabliert in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei Nachweis einer Arteriosklerose. Zwei kleine, monozentrische, randomisierte Studien verglichen bei SSc die Behandlung mit Atorvastatin gegenüber Plazebo [112, 113]. Die kleinere der beiden Studien ($n=36$) verglich Atorvastatin in der Dosierung von 20 mg/Tag mit Plazebo und hatte als eigentliche Endpunkte lediglich Surrogatparameter der mikrovaskulären Struktur und Funktion [113]. Der primäre Studienendpunkt der größte-

ren der beiden Studien (84 Betroffene mit fortbestehendem RP bei SSc trotz Therapie mit Vasodilatatoren), die Häufigkeit neuer DU nach 4 Monaten, wurde unter Atorvastatin 40 mg/Tag gegenüber Plazebo gering, aber signifikant gesenkt (–2,6 vs. –1,5) [112]. Auch wurde in dieser Studie eine geringe, aber signifikante Abnahme der patientenberichteten Schwere des RP auf der visuellen Analogskala unter Atorvastatin berichtet.

Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI). Der SSRI Fluoxetin wurde in einer älteren, randomisierten Crossover-Studie mit dem CKB Nifedipin verglichen bei Erkrankten mit primärem RP sowie sekundärem RP auf dem Boden einer Kollagenose. Eine in beiden Behandlungsarmen signifikante Reduktion von Attackenfrequenz und -schwere in der Gesamtkohorte war ausgeprägter unter Behandlung mit Fluoxetin. In der Subgruppe der Betroffenen mit sekundärem RP war die Reduktion der Attackenschwere unter Fluoxetin signifikant [114].

Sonstige Medikamente. Kürzlich konnte in einer offenen Studie über 6 Monate mit 92 SSc-Erkrankten und in einer noch nicht veröffentlichten monozentrischen Studie mit 70 SSc-Erkrankten eine Verbesserung der Durchblutung und des RP mit einer Therapie mit Aminafiton 2-mal 75 mg gezeigt werden. Die Verträglichkeit der Substanz war sehr gut [115].

Unzureichende bzw. keine Evidenz für einen möglichen Behandlungsnutzen beim RP und DU liegen für den Einsatz von Acetylcystein [116], Pentoxifyllin in Kombination mit Vitamin E (DU) [117], des selektiven Phosphodiesterase-III-Hemmers Cilostazol (RP) [118] sowie der hyperbaren Sauerstofftherapie [119] vor.

Medikamente mit Dosierungsangaben und Empfehlungsstärke sind in □ Tab. 6 zusammengefasst. Die □ Abb. 3 gibt den von der Leitliniengruppe empfohlenen Behandlungsalgorithmus wieder.

2.2.8 Nichtmedikamentöse Therapieansätze

Für die digitale Sympathektomie wurden Therapieerfolge überwiegend aus retrospektiven Fallserien berichtet [120]. Ein Nutzenbeleg aus prospektiven RCTs steht

Tab. 6 Medikamente und Dosierungen für die Behandlung von RP und DU, modifiziert nach [126]

Medikament	Applikation	Dosis
Amlodipin (CKB)	Oral	5–10 mg täglich
Nifedipin (retardiert) (CKB)	Oral	10–40 mg täglich
Sildenafil (PDE5i)	Oral	20 mg täglich, sukzessive Steigerung auf 3-mal 20 mg täglich möglich
Tadalafil (PDE5i)	Oral	20 mg täglich
Losartan (ARB)	Oral	50–100 mg täglich
Fluoxetin (SSRI)	Oral	10–20 mg 1-mal täglich
Prazosin (Alpha-Rezeptor-Blocker)	Oral	0,5 mg 2-mal täglich, sukzessive Dosissteigerung bis maximal 3-mal 2 mg täglich
Bosentan (ERA) (zugelassen zur Rezidivprophylaxe von DUs)	Oral	62,5 mg 2-mal täglich über 4 Wochen, dann Steigerung auf 2-mal 125 mg
Iloprost (PG E2-Analogon)	Intravenös	2 ng/kgKG/min über 6 h für 3 bis 5 Tage, in schweren Fällen Applikationsdauern von 10 bis 21 Tagen
Alprostadil (PG I2-Analogon)	Intravenös	40 µg über 2 h 2-mal täglich Optimale Applikationsdauer unklar
Aminafiton	Oral	2-mal 75 mg
ASS	Oral	1-mal 100 mg täglich
Atorvastatin	Oral	10 mg 1-mal täglich, Dosissteigerung bis maximal 80 mg täglich

CKB Kalziumkanalblocker, DU digitale Ulzera, PDE5i Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, ERA Endothelinrezeptorantagonist, RP Raynaud-Phänomen, ARB Angiotensin-1-Blocker, SSRI selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

aus, sodass die Prozedur Einzelfällen mit digitaler Ischämie vorbehalten werden sollte [121].

RCTs zur Evaluation der chirurgischen Deckung von DU mit autologem Fett [122] sowie zur Behandlung mit mesenchymalen Stammzellen aus dem Fettgewebe [123, 124] wurden durchgeführt und kürzlich in einer Metaanalyse, die auch Fallserien einschloss, zusammengefasst. Die Metaanalyse erbrachte Hinweise auf einen potentiellen Nutzen in Bezug auf Abnahme der Schwere des RP (RCS) und die Steigerung der Abheilungsrate von DU durch beide Therapieverfahren, war jedoch limitiert u.a. durch kleine Fallzahlen und methodologische Unterschiede zwischen den Studien [125].

Nur in Ausnahmefällen bei Hand- und Fingerischämie, jedoch obligat bei Makroangiopathie der unteren Extremitäten mit Ruheschmerzen bzw. Wunden ist die DSA in Bereitschaft zur präferenziell endovaskulären Revaskularisation der unteren Extremitäten (entsprechend den Leitlinienempfehlungen zur pAVK im Stadium III und IV) einzusetzen. Systematische Evidenz zu den Ergebnissen katheterbasierter

und konventionell chirurgischer Revaskularisationsverfahren bei systemischer Sklerose liegt nicht vor.

2.3 Lungenbeteiligung bei SSc

Empfehlung 3.1

Bei Erstdiagnose einer SSc sollen Auskultation, Lungenfunktion (mit DLCO-Bestimmung) und eine Dünnschicht-CT-Thorax-Untersuchung erfolgen.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 3.2

Bei allen SSc Erkrankten sollen regelmäßige Auskultationen der Lunge und Lungenfunktionstests erfolgen. Bei neuen Auffälligkeiten soll eine Dünnschicht-CT-Untersuchung des Thorax ergänzt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 3.3

Bei SSc-ILD-Erkrankten mit einer nachgewiesenen Progression der SSc-ILD oder Risikofaktoren soll eine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden.

↑↑, Konsens: 87 %

Empfehlung 3.4

Bei SSc-ILD sollte eine antifibrotische Therapie durchgeführt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 3.5

Bei SSc-ILD und GERD sollen PPIs eingenommen werden.

↑↑, Konsens: 100 %

2.3.1 Epidemiologie und Prognose der SSc-ILD

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) kommt bei der SSc sehr häufig vor und ist neben der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) die häufigste Todesursache [16, 18]. Autopsiestudien berichten, dass bis zu 90 % aller Verstorbenen mit SSc eine Lungenfibrose aufweisen. Die Anzahl an Erkrankten, die tatsächlich eine klinisch relevante Lungenfibrose entwickeln, wird mit ca. 50 % angegeben [16, 18]. CT-morphologisch manifestiert sich die ILD zumeist als nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP). Seltener kommen die Usual-interstitial-Pneumonie (UIP) oder auch eine organisierende Pneumonie (OP) oder pleuroparenchymale Fibroelastose [127] vor [128, 129]. Mortalitätsangaben der SSc-ILD liegen zwischen 20 und 40 % [16, 18, 130].

Eine klinisch relevante ILD manifestiert sich bei der SSc oft schon am Beginn der Erkrankung [129]. Vor allem SSc-Erkrankte mit einer diffus kutanen Verlaufsform, welche mit Autoantikörpern gegen Scl-70 oder RNA POL III einhergehen, entwickeln früh eine ILD [129]. Seltener tritt diese bei der lcSSc, die mit CENP-AK assoziiert ist, auf [131]. Risikofaktoren für einen progressiven Verlauf und erhöhte Mortalität der ILD sind: positive Scl70-Antikörper, zusätzlicher Nachweis von SSA(Ro52)-AK, anhaltend erhöhte CRP-Werte, afroamerikanische Ethnie, fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, eine Staubexposition, positive Zigarettenrauchanamnese, ein ausgedehnter (20 %) Befall im High-resolution(HR)-CT, ein früher Abfall von forzierter Vitalkapazität (FVC) und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) sowie eine zusätzliche pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) [18, 129, 132]. Betroffene mit progressiver ILD weisen zudem

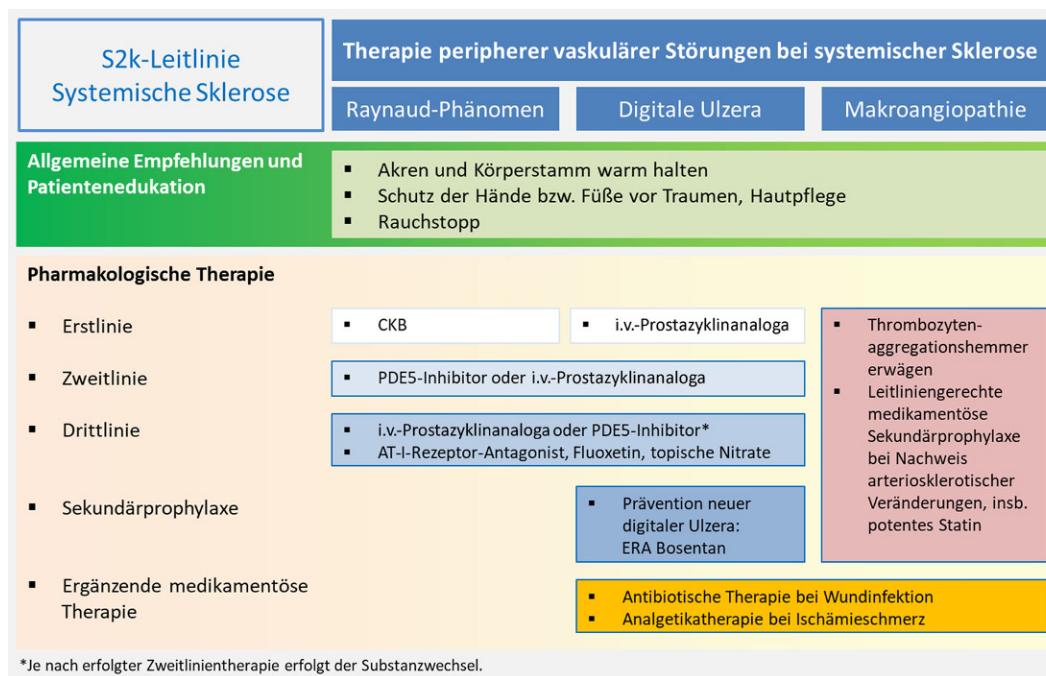


Abb. 3 Empfohlener Behandlungsalgorithmus peripherer vaskulärer Störungen bei systemischer Sklerose. CKB Kalziumkanalblocker, ERA Endothelinrezeptorantagonist, PDE5 Phosphodiesterase 5, AT1 Angiotensin-1

im peripheren Blut eine hohe Neutrophile/Lymphozyten-Ratio oder hohe Monozyten auf wie auch erhöhte CRP- oder BSG-Werte.

Erkrankte mit dem Nachweis einer SSc-ILD sollen an einem Zentrum betreut und, wenn möglich, in Studien behandelt werden.

2.3.2 Diagnostik der SSc-ILD

Aufgrund der hohen Prävalenz und der hohen Mortalität einer SSc-ILD wird ein generelles Screening auf eine Lungenfibrose bei Erstdiagnose dringend empfohlen. Geeignete Screening Instrumente sind

- Auskultation der Lunge,
- Lungenfunktion mit Messung der Diffusionskapazität,
- High-resolution-CT (HR-CT) des Thorax.

Neben der körperlichen Untersuchung, die bei der Auskultation ein (endinspiratorisches) „Knisterrasseln“ (Sklerophonie) als Zeichen einer Fibrose zeigen kann, gehören Lungenfunktion inklusive Bestimmung der DLCO und die CT der Lunge bei Erstdiagnose zur Basisuntersuchung. Das CT-morphologische Ausmaß einer Fibrose und die Ausprägung des Knisterrasselns korrelieren [133]. Die CT soll in einer dünnenschichtigen HR-CT Technik ohne Kontrastmittel mit einer maximalen Schichtdicke von $\leq 1,5$ mm durchgeführt werden. Bei jüngeren Betroffenen kann eine Low-

dose-Technik erwogen werden, und auch im Rahmen von Verlaufskontrollen sollte diese, wenn möglich, eingesetzt werden [134].

Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) kann weitere Informationen zur Einordnung der entzündlichen Prozesse geben. Die BAL bei SSc-ILD kann auch zum Ausschluss einer Infektion und Beurteilung des Ausmaßes der Aspirationen durch die häufig begleitende Ösophagussmotilitätsstörung eingesetzt werden. Eine histologische Klärung mittels transbronchialer Biopsie ist in der Regel nicht erforderlich und sollte nur bei CT-Befunden erfolgen, die nicht einem NSIP- oder UIP-Muster zugeordnet werden können. Im Fall einer notwendigen Biopsie sollte eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen sein, da hier ein hohes Blutungsrisiko besteht. Die Indikation zu einer histologischen Abklärung sollte zuvor in einem ILD-Board besprochen werden [134]. Eine Neutrophilie in der BAL ist in einigen Untersuchungen mit einer niedrigen FVC und DLCO korreliert. Eine Lymphozytose in der BAL zeigt in der Regel ein gutes Ansprechen auf Immunsuppressiva an. Entsprechende prospektive Studien zur festen Implementierung in die Diagnostik fehlen jedoch.

Die Auskultation der Lunge sowie ein Lungenfunktionstest, bestehend aus min-

destens einer Spirometrie und, wenn verfügbar, Bodyplethysmographie sowie einer Diffusionsmessung, sollen insbesondere in den ersten 3 Jahren regelmäßig (wir empfehlen alle 6 Monate) durchgeführt werden, um den Verlauf zu beobachten [135]. In der Lungenfunktion zeigt die SSc-ILD vor allem ein restriktives Muster mit einer verminderten FVC und einer reduzierten DLCO, wobei die DLCO der empfindlichste (aber unspezifischere) Marker der ILD ist [25]. Eine normale FVC ist bei Erkrankungsbeginn häufig, auch wenn CT-morphologisch und klinisch bereits eine relevante Fibrose vorlag [136]. Damit ist die Lungenfunktion kein geeignetes alleiniges Screeningtool für die Erstdiagnose einer SSc-ILD, aber aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung als Verlaufsuntersuchung gut verwendbar.

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) erfasst die funktionelle Belastbarkeit der Betroffenen, und eine Deoxygenierung unter Belastung kann einen Hinweis auf eine klinisch relevante Lungenfibrose bieten, wird jedoch auch durch eine P(A)H und durch extrapulmonale Faktoren beeinflusst. In einer Studie von 2012 konnte gezeigt werden, dass der 6-MWT bei der SSc-ILD ein valider Test ist, wenn die Pulsoxymetrie an der Stirn (oder am Ohr) abgeleitet wird [130].

Die SSc-ILD verläuft in mehr als 50% der Fälle langsam progressiv. Allerdings weisen 27% der SSc-Erkrankten in den ersten 12 Monaten einen Progress auf mit einer Veränderung von > 5% in der FVC [137]. Ein rapider Verlauf mit Verschlechterung der FVC von < 10% ist nur für einen kleinen Teil beschrieben [137]. Progress, aber auch Stabilisierung und Verbesserung sollen durch Lungenfunktionstest, Diffusions- testung, klinische Untersuchung und HRCT erfasst werden [138].

2.3.3 SSc-ILD: immunsuppressive Therapien

Sobald eine SSc-ILD diagnostiziert wird, sollte in Abhängigkeit der Risikokonstellation und der Begleitmanifestationen die Indikation zur Immunsuppression geprüft und relativ großzügig gestellt werden. Spätestens wenn im Verlauf eine relevante Verschlechterung, egal ob klinisch, lungenfunktionell oder im CT festgestellt wird, sprechen wir uns für die Einleitung oder die Umstellung der Immunsuppression aus. Die Therapieentscheidung sollte möglichst in einem ILD-Board interdisziplinär besprochen werden.

Eine klare Vorgabe zur Abfolge der immunsuppressiven Therapien kann aufgrund der Datenlage nicht gegeben werden. Alle hier im Folgenden aufgeführten immunsuppressiven Therapien sind bei der SSc Off-label-Behandlungen.

Die initiale Therapie einer SSc-ILD kann sowohl mit MMF als auch CYC begonnen werden, wobei das Nebenwirkungsprofil von MMF etwas günstiger ist [26]. In retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass CYC, wenn auch verbunden mit relevanten Nebenwirkungen, eine effektive Therapie bei SSc-ILD ist [139, 140]. Die *Scleroderma Lung Study I* aus dem Jahr 2006 [25] konnte als prospektive multizentrische Studie zeigen, dass die (orale) Gabe von CYC bei SSc-ILD die Lungenfunktion und die Hautveränderungen signifikant verbessert. Eine Subgruppenanalyse konnte ein schweres Ausmaß der Fibrose zu Beginn der Therapie mit einem verbesserten Therapieansprechen korrelieren [25]. Die *Scleroderma Lung study II* verglich (orales) CYC (12 Monate 2 mg/kg/Tag) mit MMF (2-mal 1500 mg/Tag über 24 Monate). Beide Medikamente konnten eine vergleichbare Verbesserung der FVC verzeichnen

mit einem besseren Nebenwirkungsprofil für MMF [26]. In einer Studie von Alex und Kollegen konnte gezeigt werden, dass Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und H₂-Antagonisten die Wirkspiegel von MMF um 33% bzw. um 22% reduzieren, weswegen MMF zeitversetzt zum PPI/H₂-Antagonisten eingenommen werden sollte [141].

In der prospektiven *RECITAL-Studie* wurde der B-Zellen-depletierende Antikörper Rituximab mit Cyclophosphamid bei 97 „Connective tissue disease ILD“(CTD-ILD)-Erkrankten mit schwerer oder progressiver Fibrose multizentrisch untersucht. Bei 37 Betroffenen lag eine SSc-ILD vor [28]. Nach 6 Monaten zeigte sich in beiden Armen eine Verbesserung der FVC und der Lebensqualität gemessen an dem King's Brief Interstitial Lung Disease(K-BILD)-Fragebogen. Die japanische *DESIRE-Studie* zeigte in einer Phase-II-RCT eine signifikante Verbesserung der FVC unter RTX im Vergleich zu Plazebo (primärer Endpunkt war hier die Haut) [27].

Der Interleukin-6-Rezeptorblocker TCZ ist von der FDA bei SSc-ILD mit einem Abfall der Lungenfunktion zugelassen. Die Phase-III-Studie *focuSSced* hat den primären Endpunkt (Verbesserung der Hautdicke) nicht erreicht. Die Subgruppenanalyse zeigte jedoch eine Überlegenheit bei der Reduktion der Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter [4].

Beide Substanzen (Rituximab und Tocilizumab) werden daher in den neuen EULAR-Empfehlung bei der Behandlung der SSc-ILD aufgeführt, können aktuell in Deutschland aber nur „off-label“ eingesetzt werden.

Auch die Kombination MMF/RTX wurde bei NSIP-ILD untersucht und wird von einigen Expertinnen und Experten bei Progress eingesetzt. Bei einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie an NSIP-ILD-Erkrankten, darunter auch von 23 SSc-Betroffenen, zeigte die Kombinationstherapie aus MMF und RTX eine höhere Wirksamkeit als die Monotherapie mit MMF [142]. Eine kleine und retrospektive vergleichende Arbeit aus Israel zeigte für die Kombinationstherapie ein gleich gutes Ansprechen wie auf eine autologe Stammzelltransplantation [143].

Die Rolle der systemischen Glucocorticosteroide (GC) bei der SSc-ILD ist un-

klar, und es fehlen prospektive Daten. In der *Scleroderma Lung I-Studie* und in der *RECITAL-Studie* gab es eine begleitende systemische Steroidtherapie, welche aber nicht Bestandteil der primären Untersuchung war [25, 28]. Von einer Monotherapie mit GC wird klar abgeraten aufgrund der Gefahr der renalen Krise.

Die autologe Stammzelltransplantation (aHSCT) stellt eine effektive, aber intensive Therapieform mit hoher prozeduraler Mortalität für ausgewählte SSc-Erkrankte dar. In 3 RCTs zeigte sich jeweils eine signifikante Überlegenheit im ereignisfreien und Gesamtüberleben im Vergleich zu CYC. In allen Studien zeigte sich auch eine signifikante Verbesserung der FVC gegenüber Baseline [144–147]. Somit zählt die aHSCT auch in den neuen 2023 EULAR-Empfehlungen zur Behandlung der SSc zu den klaren 1A-Empfehlungen bei progressiver SSc-ILD (s. hierzu Kap. 15).

2.3.4 SSc-ILD: antifibrotische Therapie

Nintedanib ist als antifibrotische Therapie bei der SSc-ILD zugelassen [3]. Die Experten empfehlen in der Regel eine Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie [138]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit Diarrhöneigung und Gewichtsverlust muss auf die bereits bestehende Gefahr der Kachexie bei SSc geachtet werden. Pirfenidon ist als Antifibrotikum nur bei der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen [148]. Ergebnisse der frühzeitig abgebrochenen *RELIEF-Studie* legen aber auch für Pirfenidon einen verlangsamten Rückgang der Lungenfunktion gemessen an der FVC nahe [149].

Die *Scleroderma Lung Study III* hat die Wirkung von Pirfenidon in Kombination mit MMF bei der SSc-ILD untersucht. Die Studie wurde aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet, und die Daten sind daher nur eingeschränkt aussagekräftig. Die Kombination beider Medikamente führte zu einem verzögerten Abfall der FVC in 6 Monaten. Im Vergleich zu Plazebo gab es aber keinen signifikanten Unterschied mit einer Tendenz zu einem besseren Ergebnis, aber mehr Nebenwirkungen im Vergleich zum Plazeboarm, der nur MMF enthielt [150]. Pirfenidon sollte daher nur bei Unverträglichkeit von Nintedanib erwogen werden.

Leitlinien

2.3.5 SSc-ILD: Protonenpumpeninhibitoren

Eine retrospektive Datenauswertung des DNSS-Registers im Jahr 2023 hatte gezeigt, dass Gastroösophagealer Reflux (GERD) alleine keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben der SSc-Erkrankten hatte. Durch den Einsatz von PPIs bei der SSc-ILD konnte jedoch das Überleben signifikant verbessert werden [151].

2.3.6 SSc-ILD: supportive Maßnahmen und nichtmedikamentöse Therapien

Generell sollten bei der SSc-ILD wie auch bei anderen ILDs nichtmedikamentöse Therapien wie Impfungen zur Infektionsprophylaxe, die Rehabilitation, Raucherentzündungsmaßnahmen [134, 152, 153] und eine eventuell indizierte Sauerstofflangzeittherapie nach Empfehlungen der Leitlinie angewendet werden [154]. Betroffene mit einem Abfall der O₂-Sättigung auf <85 % im 6-MWT benötigen eine O₂-Supplementation beim Gehen. Die Art der mobilen O₂-Versorgung muss getestet werden, und unter O₂-Zufuhr mit dem verschriebenen Gerät sollte die O₂-Sättigung im 6-MWT nachweislich >85 % betragen. Bei einem p_aO₂ < 55 mm Hg in Ruhe benötigen Erkrankte eine O₂-Supplementation selbst in Ruhe und die Versorgung mit einem zusätzlichen Standgerät für zu Hause.

Die rezidivierende Aspiration stellt einen Risikofaktor für das Fortschreiten der ILD dar, daher sollte auf eine Aspirationsprophylaxe v.a. mit Oberkörperhochlagerung bei Nacht geachtet werden.

Beim Fortschreiten der Erkrankung trotz optimaler Therapie sollte die Indikation zur Lungentransplantation (LTx) an einem hierauf spezialisierten Zentrum diskutiert werden. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate nach Lungentransplantation vergleichbar mit der bei anderen Fibroseentitäten ist [155, 156]. Die häufigste Todesursache ist die Infektion nach LTx [156]. Bei SSc-Betroffenen sind – neben der oft unkontrollierten Grunderkrankung – die Ösophagussmotilitätsstörung und die rezidivierende Aspiration daher ein häufiges Ausschlusskriterium.

2.4 Pulmonal(arterielle) Hypertonie

Empfehlung 4.1

Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie bei SSc sollen gemäß den Leitlinien kardiologischer und pneumologischer Fachgesellschaften erfolgen.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 4.2

Bei der SSc soll eine jährliche Risikobeurteilung bezüglich einer pulmonalen Hypertonie durchgeführt werden. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sollten Biomarker (z.B. NT-proBNP) bestimmt und eine Echokardiographie erwogen werden.

↑↑, Konsens: 83 %

Empfehlung 4.3

Ausgehend von den Befunden des Screenings soll die Indikation für eine Rechtsherzkatheteruntersuchung überprüft werden (z.B. nach DETECT-Algorithmus). Auch bei einer ungeklärten persistierenden Dyspnoe soll eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt werden

↑↑, Konsens: 83 %

Empfehlung 4.4

Die initiale Therapie einer pulmonalarteriellen Hypertonie soll bei fehlenden Kontraindikationen mit einer Kombination aus Endothelinrezeptorantagonist und Phosphodiesterase-5-Inhibitor erfolgen.

↑↑, Konsens: 100 %

2.4.1 Epidemiologie, Pathophysiologie und Prognose der pulmonal(arteriellen) Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie (PH) tritt bei SSc häufig auf. Die Prävalenz der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) liegt bei 5–19 % der SSc-Betroffenen [157]. Die PAH stellt eine der häufigsten Todesursachen bei SSc dar [18, 158]. Auch das Auftreten einer PH zusammen mit einer interstitiellen Lungenerkrankung ist mit einem besonders hohen Mortalitätsrisiko vergesellschaftet [159].

Es gilt zu beachten, dass die SSc durch unterschiedliche Manifestationen zu einer PH führen kann:

- Die Fibrosierung und Obliteration von pulmonalen Arterien und seltener Venen führt zur eigentlichen PAH (Gruppe 1).

- Eine Herzbeteiligung kann zu einer PH bei Linksherzerkrankung führen (Gruppe 2).
- Eine Lungenbeteiligung bedingt durch Destruktion des Lungengewebes inklusive Gefäßbett und Euler-Liljestrand-Reflex eine PH bei Lungenerkrankung (Gruppe 3).
- Das erhöhte Thromboserisiko bei SSc kann zu rezidivierenden Lungenembolien und damit zur chronischen thromboembolischen PH führen (Gruppe 4).

Nicht selten liegen Mischformen von PH vor. Die sorgfältige Analyse der Ätiologie bei gemischter Genese ist entscheidend, weil die vasoaktive medikamentöse Therapie meist nur bei PAH (Gruppe 1) erprobt ist, während diese Medikamente bei anderen Formen der PH die Morbidität und Mortalität steigern können.

2.4.2 SSc-P(A)H: Screening und Diagnostik

Besonders sei auf die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) verwiesen [160]. Die Empfehlungen, die die SSc besonders betreffen, sind im Einzelnen in Bezug auf Screening und Diagnostik:

- Bei SSc-Erkrankten wird eine jährliche Evaluation des PAH-Risikos empfohlen.
- Bei erwachsenen Betroffenen mit einer Erkrankungsdauer von > 3 Jahren, einer FVC von ≥ 40 % und einer DLCO von < 60 % wird der DETECT-Algorithmus empfohlen, um asymptomatische Erkrankte mit PAH zu identifizieren.
- Viele Experten empfehlen eine jährliche Echokardiographie als Vorsorgeuntersuchung für PAH und andere Herzkrankungen.
- Bei SSc-Betroffenen, bei denen Dyspnoe nach nichtinvasiver Abklärung unerklärt bleibt, wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) empfohlen, um PAH auszuschließen.
- Die Bestimmung des PAH-Risikos auf dem Boden einer Evaluation von Dyspnoe in Kombination mit Echokardiographie oder Lungenfunktionstests und BNP/NT-proBNP sollte erwogen werden.

- Strategien zur PAH-Risikoevaluation sollten in Krankenhäusern, die SSc-Erkrankte betreuen, etabliert werden.
- Bei symptomatischen SSc-Erkrankten mit Dyspnoe sollten Stressechokardiographie, Spiroergometrie oder Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT) erwogen werden, um die Indikation für einen Rechtsherzkatheter zu überprüfen.

2.4.3 SSc-P(A)H: Therapie

Zur PAH-Therapie bei SSc gilt folgende entscheidende Empfehlung aus der genannten Leitlinie:

Bei Erkrankten mit PAH im Rahmen einer Kollagenose werden die gleichen Therapiealgorithmen wie für Erkrankte mit idiopathischer PAH empfohlen. Zu diesen Therapiealgorithmen gehört die Leitlinienempfehlung, dass alle PAH-Betroffene initial mit einer Kombination aus ERA (z.B. Bosentan, Macitentan, Ambrisentan) und PDE5-i behandelt werden sollten und nicht mit einer Monotherapie, es sei denn, sie haben zusätzlich eine andere PH-Form [160].

2.5 Herzbeteiligung bei SSc

Empfehlung 5.1

Eine Herzbeteiligung soll initial durch Anamnese, körperliche Untersuchung, Biomarker (Troponin, BNP/NT-proBNP), EKG, Langzeit-EKG und Echokardiographie evaluiert werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 5.2

Bei Hinweisen auf eine SSc-Herbeteiligung sollte ein Kardio-MRT durchgeführt werden. Verlaufskontrollen sollten nach individueller Abwägung erfolgen.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 5.3

Eine Myokardbiopsie zur Abklärung einer primären SSc-Herbeteiligung soll nicht routinemäßig durchgeführt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 5.4

Bei Verdacht auf eine primäre SSc-Herbeteiligung sollte das akute Koronarsyndrom als Differenzialdiagnose erwogen werden und

gemäß der aktuellen kardiologischen Leitlinie abgeklärt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 5.5

Eine Therapie mit Antiarrhythmika, medikamentöse Herzensuffizienztherapie, KHK-Therapie, Schrittmacher- bzw. Kadioverter-Defibrillator-Therapie und elektrophysiologische Ablationen sollten gemäß den kardiologischen Leitlinien erfolgen.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 5.6

Bei Erkrankten mit einer primären SSc-Herbeteiligung sollte eine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 5.7

Zur Verlaufskontrolle bei SSc-Herbeteiligung sollten mindestens alle 6 Monate BNP/NT-proBNP und Troponin bestimmt und mindestens 1-mal jährlich eine Echokardiographie sowie ein Ruhe-EKG und ein Langzeit-EKG durchgeführt werden.

↑, Konsens: 100 %

2.5.1 Epidemiologie, Pathophysiologie und Prognose der SSc-Herbeteiligung

Die World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association definiert primäre SSc-Herbeteiligung (SSc-pH) als kardiale Manifestationen, die primär der SSc zuzuschreiben sind und nicht anderen Ursachen (z.B. Tabakabusus) oder Komplikationen (z.B. Medikamententoxizität durch CYC). Auch nichtkardiale SSc-Manifestationen, die sich sekundär auf das Herz auswirken (z.B. PAH), sind nicht gemeint. SSc-pH stellt eine der Haupttodesursachen bei SSc dar (12 % der SSc-bedingten Todesfälle in der EUSTAR-Kohorte) [18]. Während in älteren Publikationen die Pathogenese meist durch eine „small vessel disease“ im Sinne eines Endothelschadens, der zu einer chronischen ischämischen Schädigung des Myokards führt, erklärt wurde, weisen neuere Publikationen auf die myokardiale Inflammation als zusätzliche Ursache hin. Sowohl Endothelschaden als auch Inflammation können zur myokardialen Fibrosierung führen. Aber auch Perikard und Herzkklappen können von der SSc-pH betroffen sein. Als Komplikatio-

nen treten Arrhythmien, Herzinsuffizienz sowie diastolische Relaxationsstörung auf. Selbst Letztere stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität dar.

SSc-pH tritt häufig früh im Erkrankungsverlauf auf und ist dann häufig asymptomatisch. Aufgrund der hohen prognostischen Relevanz und der häufigen therapeutischen Konsequenzen sollte ein Screening erfolgen.

2.5.2 SSc-Herbeteiligung: Screening und Diagnostik

Die World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association empfiehlt bei asymptomatischen Betroffenen Biomarker, Echokardiographie und Elektrokardiogramm (EKG). Darüber hinaus erscheint die Durchführung eines Langzeit-EKGs vor dem Hintergrund sinnvoll, dass in einer kürzlich publizierten Studie SSc-Betroffene mit mehr als 1190 ventrikulären Extrasystolen pro 24 h ein deutlich erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen hatten. Allerdings waren die meisten dieser Erkrankten symptomatisch (z.B. mit Palpitationen). In anderen Kollektiven ohne SSc verursachen ventrikuläre Extrasystolen aber oft keine Symptome [161].

Das Kardio-MRT erlaubt eine detaillierte strukturelle und funktionelle Analyse des Herzens und kann auch bei asymptomatischen SSc-Erkrankten eine SSc-pH detektieren. In der T2-Wichtung kann eine Aussage über myokardiales Ödem getroffen werden, das einer floriden Myokarditis entsprechen könnte. Das „late gadolinium enhancement“ nach Kontrastmittelgabe erlaubt eine Aussage über Fibrosierung bzw. Vernarbung des Myokards. Allerdings bezieht sich die Evidenz zur Prognose von pathologischen Veränderungen im Kardio-MRT bei SSc auf Studien mit relativ geringen Fallzahlen und diese sind oft retrospektiv und teils widersprüchlich. Kürzlich veröffentlichte Studien sprechen für eine prognostische Bedeutung [162, 163]. Die European society of cardiology (ESC) empfiehlt Kardio-MRT zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung von Kardiomyopathien und Myokarditiden [164].

Myokardbiopsien stellen den Goldstandard zur Abklärung von Kardiomyopathien dar, deren Ätiologie sich anderweitig nicht klären lässt (ESC cardiomyopathies).

Andererseits sind sie mit einem Komplikationsrisiko verbunden (z.B. Perforation, Perikardtamponade, Sehnenfaden-/Papillarmuskelabriss) und sollten nur von erfahrenen Teams durchgeführt werden.

Aufgrund der häufigen Troponinämie bei primärer SSc-Herzbeteiligung besteht die Differenzialdiagnose eines akuten Koronarsyndroms bis hin zum Myokardinfarkt. Die weitere Abklärung und Therapie sollten nach aktuellen kardiologischen Leitlinien erfolgen [165, 166]. Bei fehlender Angina pectoris und Troponinämie ohne Dynamik in der kurzfristigen Verlaufskontrolle wäre aufgrund der niedrigen Prä-Test-Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Koronarsyndroms zur weiteren Abklärung ein Koronar-CT zu erwägen.

2.5.3 SSc-Herzbeteiligung: Therapie

Die Tatsache, dass Inflammation wesentlich zur primären SSc-Herzbeteiligung beitragen kann, lässt eine immunsuppressive Therapie sinnvoll erscheinen. Allerdings bezieht sich die Evidenz zu diesem Thema lediglich auf Fallserien und Beobachtungsstudien [167]. CYC, AZA, MMF, RTX und TCZ kamen dabei zum Einsatz. Eine retrospektive Arbeit von 2024 zeigte eine Verbesserung einiger Echokardiographieparameter bei Herzbeteiligung nach einer aHSCT [168].

Nintedanib zeigte in einer Pilotstudie an 20 SSc-Erkrankten eine Verbesserung des kardialen Ödems und der rechtsventrikulären Auswurffraktion [169].

Die mehrfach beschriebene hoch dosierte GC-Therapie muss aufgrund des erhöhten Risikos einer renalen Krise sehr kritisch diskutiert werden. Bei einer hoch dosierten Cyclophosphamid-Gabe muss hingegen die mögliche Kardiotoxizität beachtet werden.

Die genannten kardiologischen Therapien sollten interdisziplinär gemäß aktuellen kardiologischen Leitlinien und parallel zur krankheitsmodulierenden Therapie erfolgen. Das SSc-spezifische Nebenwirkungsprofil von Betablockern muss dabei berücksichtigt werden. Zur Vermeidung von Raynaud-Symptomatik sollten bei Bedarf kardioselektive Betablocker, Carvediol oder Nebivolol zum Einsatz kommen.

Die *World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association* empfiehlt die genannten Verlaufskontrollen. Bezüglich

des Kardio-MRTs gelten auch für die Verlaufskontrollen die oben erwähnte widersprüchliche Datenlage bei SSc zur prognostischen Bedeutung und die analogen Empfehlungen zu Kardiomyopathien in kardiologischen Leitlinien. Nach individueller Abwägung sollte es bei speziellen Fragestellungen (z.B. Verlauf einer MRTomographisch gesicherten Fibrose oder Myokarditis) durchgeführt werden.

2.6 Zahn-Mund-Kiefer-Beteiligung

Empfehlung 6.1

Bei SSc-Erkrankten sollten initial und mindestens 1-mal jährlich eine genaue Erhebung von Zahn- und Parodontalstatus und die Inspektion aller Mundschleimhautregionen erfolgen, insbesondere bei einer eingeschränkten Mundöffnung.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 6.2

Zur Erfassung einer Verbreiterung des Parodontalspaltes (Frühsymptom) und von Knochenresorptionsprozessen (Spätsymptom) sollte eine radiologische Diagnostik durchgeführt werden.

↑, Konsens: 94 %

Empfehlung 6.3

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Mitbeteiligung des Kauorgans und einer eingeschränkten Hand- und Fingermobilität bei SSc-Betroffenen sollte individuell festgelegt werden, wie häufig Zahnstein und weiche bakterielle Beläge (Plaque/Biofilm) entfernt werden müssen.

↑, Konsens: 94 %

Empfehlung 6.4

Bei Zahnverlust sollte auch bei SSc-Erkrankten das Kauorgan funktionell und ästhetisch mit konventionellem festsitzendem und/oder herausnehmbarem Zahnersatz versorgt werden. Die Vor- und Nachteile einer Implantat-chirurgischen und einer prothetischen Versorgung sollten im Rahmen einer interdisziplinären Risiko-Nutzen-Abwägung besprochen werden.

↑, Konsens: 89 %

2.6.1 Epidemiologie, Pathophysiologie und Prognose der Zahn-Mund-Kiefer-Beteiligung

Bei der SSc führt die Beteiligung der Dermis zu einer pathognomonischen Physiogn

mie, die ähnlich der Raynaud-Symptomatik oder der frühen Ausbildung einer Frenulumsklerose des Zungenbändchens (Skleroglosson) der eigentlichen Diagnose vorausseilen kann. Das Gesicht und der Mund sind häufig mitbetroffen [170], und typische Symptome sind die Mikrostomie, die Mikrocheilie, die periorale Fältelung, extra- und intraorale Teleangiektasien, das Skleroglosson, Gingivaretraktionen und die Hyposalivation beziehungsweise Xerostomie. Mithilfe der „Mouth handicap in systemic sclerosis“-Skala (MHISS) konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die grundsätzlich bei SSc-Erkrankten in Zusammenhang mit zahnärztlichen Therapien von großer Relevanz sind [171].

Die Betroffenen leiden unter einer Hyposalivation oder Xerostomie, in deren Folge die Entstehung von Karies, einer Gingivitis oder Parodontitis begünstigt wird. Zudem können sich Ulzerationen und Entzündungen an den Mundschleimhäuten ausbilden. Des Weiteren können durch eine kutane und labiale Sklerose eine funktionelle Einschränkung des Kauapparates und eine damit einhergehende Dysphagie entstehen. Die Fibrose der perioralen Region mit der Retraktion der Lippen führt zur perioralen Fältelung („Tabakbeutelmund“) und im nachfolgenden Verlauf zu einer eingeschränkten Mundöffnung (< 40 mm Zahnreihenabstand [Interrinzaldistanz]). Ein gehäuftes Auftreten oraler Karzinome wurde vor allem bei der diffusen Form der SSc beobachtet, weil durch die Mikrostomie eine dezidierte intraorale Inspektion häufig erschwert oder unmöglich ist [172–174].

2.6.2 Zahn-Mund-Kiefer-Beteiligung: Symptomatik und Diagnostik

Benz et al. analysierten die Prävalenz von Mundschleimhautveränderungen bei der SSc [175]. Die häufigsten Veränderungen traten im orofazialen Bereich bei Erkrankten mit SSc im Bereich der Lippen, der Mundschleimhäute und der Speicheldrüsen auf.

Im Rahmen einer Metaanalyse für Fall-kontrollierte Studien untersuchten Zhang et al. den oralen Status bei SSc-Erkrankten [176]. Die größtmögliche individuelle interrinziale Distanz war bei den SSc-Erkrankten signifikant eingeschränkt. Die

Parodontitisprävalenz, Taschentiefen mit 4 und mehr Millimetern und die Anzahl zerstörter Zähne waren bei den SSc-Betroffenen im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erhöht. Um die Funktion des Kauorgans zu erhalten, sind halbjährliche Kontrollen mit Instruktionen zur Beibehaltung einer effizienten Mundhygiene notwendig. Bei entsprechender Indikation sind eine professionelle Zahncleingung und eine frühzeitig eingeleitete Parodontitistherapie unerlässlich.

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie wurden 50 SSc-Erkrankte und 42 Gesunde eingeschlossen [177]. Die Parodontitishäufigkeit war in der SSc-Gruppe höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Dabei zeigten die SSc-Erkrankten ein charakteristisches Muster einer Parodontitis mit einer geringen Sondierungstiefe, einer höheren Gingivarezession, einem höheren parodontalen Attachmentverlust und einem geringeren gingivalen Blutungsindex. Ursachen für Gingivaretraktionen und Parodontalerkrankungen bei SSc-Erkrankten können Fibrosierungen im Bereich der Gingiva und Vaskularisationsstörungen im parodontalen Halteapparat sein.

In der *Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study III* wurden 163 SSc-Erkrankte und 231 Kontrollen erfasst [178]. In dieser bisher größten an einer SSc-Patientengruppe durchgeföhrten Studie wurden in einer standardisierten zahnärztlichen Untersuchung verschiedene Parameter der oralen Gesundheit ermittelt. Die Auswertungen dieser Untersuchungen ergaben, dass eine Verringerung des Interinzisalabstandes von der Schwere der Erkrankung abhängig war und mit den Werten des mRSS korrelierte. Daher sollte die Bestimmung des Interinzisalabstandes regelmäßig durchgeführt werden, um den Krankheitsverlauf im Bereich des Kauorgans zu dokumentieren. Dabei wird mithilfe einer Schieblehre der maximale Interinzisalabstand der mittleren, oberen und unteren Inzisivi eines Betroffenen gemessen.

Die Anzahl fehlender Zähne war assoziiert mit einer verminderten Speichelproduktion, einer eingeschränkten Mobilität der Hände und einem gastroösophagealen Reflux. Auch in dieser Studie konnte nicht nachgewiesen werden, ob die Parodontitis-

pathie bei den SSc-Betroffenen mit dem Schweregrad der SSc assoziiert ist [178].

Auch eine deutsche Arbeit untersuchte die Zahngesundheit von 148 SSc-Betroffenen. Auch hier zeigten sich Xerostomie und Zahnverlust als häufiges Problem, ebenso wie die Parodontitis [179].

Smirani et al. überprüften bei Erkrankten mit SSc die Korrelation zwischen der oropharyngealen Mitbeteiligung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [180]. Trotz ihrer geringen Evidenz zeigte sich eine Korrelation zwischen der Mitbeteiligung des Kauorgans und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Rahmen einer oralen Behandlung sollten die krankheitsbedingten systemischen Veränderungen und ein möglicher GERD berücksichtigt und auf den psychischen Status sollte geachtet werden.

Bei den Überlegungen zur Durchführung einer effizienten Mundhygiene und der Handhabung von herausnehmbarem Zahnersatz sind Einschränkungen der Hand- und Fingermobilität einzubeziehen.

Die zahnärztliche Radiologie (Einzelzahnfilme, Panoramaschichtaufnahmen, digitale Volumentomographie) kann einen wertvollen Beitrag zur Diagnostik der systemischen Sklerose leisten. Stafne und Austin berichteten erstmalig bei Betroffenen mit SSc über eine radiologisch erkennbare, gleichmäßige Erweiterung des Parodontalspaltes, das sog. Stafne-Zeichen [181]. Dieses Symptom soll zu den ersten Frühsymptomen der Erkrankung gehören und damit pathognomonisch sein. Die Ursache ist bis heute nicht endgültig geklärt. Vermutlich werden die Fibroblasten im Parodontalspalt so aktiviert, dass sie exzessiv Kollagen produzieren. Die Folge ist eine Parodontalspalterweiterung über das normale Maß von 0,15–0,21 mm hinaus. Die klinischen Konsequenzen bleiben weiterhin unklar [182]. Zähne mit dem Stafne-Zeichen weisen keine oder nur eine geringe Mobilität auf und lassen keine sondierbaren pathologischen Taschentiefen erkennen [181, 182]. Ein Zusammenhang zwischen fehlenden Zähnen und der SScbedingten Parodontalspalterweiterung ist bisher nicht dargelegt worden [182].

Bei der SSc sind Resorptionserscheinungen auch an den Kondylen, am Angulus mandibulae und am Processus coronoideus erkennbar und Ausdruck eines fortge-

schrittenen Krankheitsstadiums. Ihre differenzialdiagnostische Bedeutung ergibt sich aus der Tatsache, dass diese Resorptionserscheinungen im Rahmen von Systemerkrankungen nur bei der SSc auftreten. Auch Kiefergelenkbeschwerden sind häufig mit der SSc verbunden und können die Folge einer Resorption des Unterkiefers sein. Klinische Anzeichen einer Kiefergelenkdysfunktion sind Schmerzen, Kiefergelenkgeräusche und eine Beeinträchtigung der Unterkieferbewegungen. Charakteristische Befunde der MRT sind Gelenkflächen- und Knochenveränderungen.

2.6.3 Zahn-Mund-Kiefer-Beteiligung: Therapie

Verschiedene zahnärztliche Behandlungsstrategien stehen bei der Mitbeteiligung des Kauorgans bei systemischer Sklerose zur Verfügung (► Tab. 7). Die Wiederherstellung der Funktion geschädigter oder verloren gegangener Zähne bei SSc-Erkrankten geschieht nach den aktuellen Behandlungsprinzipien der Zahnerhaltung und der zahnärztlichen Prothetik, die für Gesunde gelten. Bei sorgfältiger Indikationsstellung und korrekter Positionierung weisen auch dentale Implantate eine sehr gute Prognose auf. Die Überlebensraten werden mit ca. 95 % nach 10 Jahren angegeben [183]. Bei der prothetischen Versorgung ergibt sich für SSc-Betroffene auf der Grundlage der bisher publizierten Ergebnisse eine niedrige Evidenz hinsichtlich des Langzeiterfolges der inserierten Implantate, weil es sich um Einzelfallberichte handelt. In einem systematischen Review zur implantologischen Versorgung von Betroffenen mit Mundschleimhautveränderungen wurde unter anderem die orale Rehabilitation von SSc-Erkrankten mit dentalen Implantaten analysiert. Anhand von 5 Einzelfallberichten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde für 38 inserierte Implantate über eine mittlere Nachkontrollzeit von 38,3 Monaten eine gewichtete mittlere Implantatüberlebensrate von 97,4 % ermittelt [183]. Wegen des niedrigen Evidenzlevels können keine klinischen Empfehlungen zur Implantat-vermittelten Therapie bei SSc-Erkrankten gegeben werden. Unter dem Aspekt der personalisierten Medizin sollte daher eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung erfolgen [183]. In der

Leitlinien

Tab. 7 Orofaziale Symptome bei SSc und mögliche Therapieoptionen	
Orofaziale Symptome	Mögliche Therapieoptionen
Eingeschränkte Mundöffnung (< 40 mm Interinzisal-distanz)	Orofaziale Physiotherapie, z. B. manuell, z. B. mechanischer Kieferbewegungstrainer
Eingeschränkte Protrusions- und Laterotrusionsbewegungen der Mandibula	Bilaterale Kommissurotomie
Gefühl des trockenen Mundes, Hyposalivation, Xerostomie	Speichelersatzstoffe, zuckerfreie Kaugummis zur mastikatorischen Stimulation der Speichelproduktion
	Bei assoziiertem Sjögren-Syndrom evtl. Gabe von Pilocarpinhydrochlorid
Indurationen z. B. im Bereich der vestibulären Mukosa	Regelmäßige Kontrollen und Einleitung präventiver Maßnahmen zur Vermeidung von Erkrankungen im Bereich des parodontalen Halteapparates und der spezialisierten Mundschleimhäute
Gingivaretraktionen	Applikation von Gelen oder Lösungen zur Reduktion der Entstehung einer Gingivitis/Parodontitis
Parodontalerkrankungen	Parodontaltherapie
Zahnschmelzerosionen, kariöse Läsionen	Stärkung/Steigerung des Bewusstseins für die Bedeutung einer effizienten oralen Hygiene
	Fluoridierung mit Gelen oder Lösungen zur Reduktion der Entstehung von kariösen Läsionen
	Applikation von antibakteriellen Lösungen zur Kompensation des fehlenden antibakteriellen, antiviralen und antifungalnen Effektes des Speichels
	Kariestherapie, endodontische Therapie
Mundschleimhautläsionen	Applikation topischer Antiseptika
	Applikation von Oberflächenanästhetika vor einer Mahlzeit zur Reduktion des Schmerzes beim Kauen
	Biopsien bei suspekten Mundschleimhautbefunden
	Cave: hohes Risiko des Übersehens von Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut aufgrund einer Mikrostomie („doctor's delay“)
Intraorale Teleangiekasien	In der Regel keine Therapie
	Bei Blutungen: intensives gepulstes Licht, Laser
Kiefergelenkanomalien	In der Regel keine Therapie
Skeletale Veränderungen im Gesichtsbereich	Mandibuläre/maxilläre Osteotomien, Kondylare Resektion, Genioplastik
Protrusion des anterioren unteren Gesichtsanteiles	
Mandibularesorptionen	In der Regel zunächst reversible Therapie (z. B. in Form einer Schienentherapie), dann Wiederherstellung einer physiologischen Okklusion
Veränderungen der Zahnokklusion	
Neuropathischer Schmerz, insbesondere schwere Neuralgien im Versorgungsgebiet des N. trigeminus	Amitriptylin, Nortriptylin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Gabapentin
Schmerzen im Kiefergelenk (CMD-Arthralgie)	
CMD-assoziierte Kopfschmerzen und/oder Myalgien während des Kauens	Schienentherapie, Pharmakotherapie (z. B. Analgetika), CMD-spezifische Physiotherapie
Dysphagie	Evtl. Schienentherapie, CMD-spezifische Physiotherapie
Dysgeusie	
Stomatodynies	
Reduzierte Anzahl von Zähnen, Zahnlösigkeit	Überprüfung, ob eine reduzierte Anzahl von Zähnen die oralen Funktionen aufrechterhält (z. B. Konzept der verkürzten Zahnreihe)
	Festsitzender/herausnehmbarer Zahnersatz
	Bei Sklerodermie-bedingten Mundschleimhautläsionen weich bleibende Unterfütterung des herausnehmbaren Zahnersatzes
	Implant-gestützter Zahnersatz
CMD kraniomandibuläre Dysfunktion	

bisher größten Fallserie mit dem längsten Beobachtungszeitraum ergab sich für 20 SSc-Erkrankte mit 65 Implantaten eine Implantatüberlebensrate von 87,6 % nach 10 Jahren [184]. Der marginale Knochenverlust an 61 Implantaten bei 18 Patienten mit SSc ist vergleichbar mit Daten aus der Literatur, die bei gesunden Personen erhoben wurden [185].

2.7 Gastrointestinale Beteiligung

Empfehlung 7.1

SSc Erkrankte sollten regelmäßig nach Funktionsstörungen des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes befragt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 7.2

Bei Refluxbeschwerden und einer erfolglosen probatorischen Refluxtherapie oder bei Alarmsymptomen soll eine Endoskopie durchgeführt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 7.3

Das Management der Erkrankten mit Hinweisen auf eine Refluxkrankheit (GERD) bzw. Dysphagie sollte gemäß der aktuellen Reflux-Leitlinie [186] durchgeführt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 7.4

SSc-Betroffene sollten mittels Gewichtsan- gaben und eines validierten Instrumentes (z.B. Malnutrition Universal Screening Tool [MUST]) auf Mangelernährung gescreent werden.

↑, Konsens: 100 %

2.7.1 GIT-Beteiligung bei SSc: Epidemiologie, Pathophysiologien und Prognose

Der Gastrointestinaltrakt (GIT) ist das am zweithäufigsten betroffene Organsystem bei SSc [186–192]. Alle Abschnitte des GIT können hierbei betroffen sein (► Tab. 8 und 9). So sind die Speiseröhre in 90 % mit gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD), Motilitätsstörungen mit Dysphagie und Regurgitation, Barrett-Ösophagus,

der Magen in etwa 30–50 % mit gastraler antraler Venektasie (GAVE-Syndrom) und dem Risiko der gastrointestinalen Blutung, einer *Helicobacter-pylori*-Infektion, Gastroparese bzw. Störung der Magenakkommodation mit früher Sättigung, Übelkeit bzw. Erbrechen sowie der Dickdarm mit chronischer Obstipation und Stuhlinkontinenz beteiligt. Die Morbidität und Mortalität sind bei einer Störung des GIT signifikant erhöht. So sind die Dünndarmhypomotilität und bakterielle Übersiedlung (SIBO) mit Malabsorption und Malnutrition für 50 % der gastrointestinalen Sterblichkeit verantwortlich. Es sollte daher auch bei SSc ein systematisches Screening auf Mangelernährung mit Einleitung einer Ernährungstherapie erfolgen. Die häufig schwierige Gesamtsituation kann durch die Beteiligung des GIT, insbesondere auch durch eine Stuhlinkontinenz zur Depression sowie zur reduzierten Lebensqualität führen. Es ist daher ein multidisziplinärer Ansatz zur Behandlung zu empfehlen.

2.7.2 Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)

Praktisch alle SSc-Betroffene weisen eine Beteiligung der Speiseröhre auf [170–175, 186–190, 192–197]. Hierbei finden sich Ösophagussmotilitätsstörungen mit Dysphagie, gastroösophagealem Reflux, Sodbrennen und Regurgitation. Durch die ÖGD werden eine Refluxösophagitis, eine *Helicobacter-pylori*-Infektion, Ösophagusstrukturen, ein Barrett-Ösophagus bzw. ein Adenokarzinom sicher erfasst.

Bei Alarmsymptomen (Dysphagie, Odynophagie, Hinweisen für eine gastrointestinale Blutung inklusive Eisenmangelanämie, Anorexie, ungewolltem Gewichtsverlust, rezidivierendem Erbrechen, familiärer Anamnese für gastrointestinale Tumoren) bzw. bei primär als GERD-Symptome gedeuteten PPI refraktären Symptomen [198] ist nach aktueller Leitlinie [195] obligat die Indikation zur ÖGD gegeben. Diese verfolgt dabei das Ziel, ggf. prognostisch wichtige Differenzialdiagnosen (z.B. eosinophile Ösophagitis, Achalasie) zu finden, zum anderen Komplikationen der GERD (peptische Stenose, Barrett-Ösophagus, Barrett-Karzinom) zu diagnostizieren. Die Notwendigkeit einer endoskopischen Abklärung von thera-

piefekrakten Beschwerden wird untermauert durch die Tatsache, dass in 49 % relevante Befunde erhoben werden [195, 198].

Die SSc-Erkrankten mit Reflux und Ösophagussmotilitätsstörungen unterscheiden sich diesbezüglich nicht grundsätzlich von anderen Betroffenen mit GERD. Eine GERD liegt vor, wenn durch Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre belästigende Symptome und/oder Läsionen in der Speiseröhre auftreten [195]. Der Begriff GERD subsummiert [195]:

- erosive Refluxösophagitis (ERD),
- Nachweis entzündlicher Veränderungen verschiedener Schweregrade einschließlich peptischer Stenosen,
- nichterosive Refluxkrankheit (NERD), typische, die Lebensqualität beeinträchtigende Refluxsymptome ohne Nachweis endoskopischer Läsionen,
- thorakale Schmerzen, GERD als eine wesentliche Ursache des nichtkardialen Thoraxschmerzes (ohne begleitende ösophageale Symptome),
- hypersensitiver Ösophagus Reflux, quantitativ im Normbereich, aber hohe Assoziation von Refluxphasen und Symptomen (im Vergleich zum funktionellen Sodbrennen, bei dem diese Assoziation fehlt); angesichts wissenschaftlicher Daten seit 2006 bestehen heute präzisere Konzepte,
- extraösophageale Manifestationen, Symptome an extraösophagealen Organen (Mundhöhle, Lunge); es handelt sich nur um eine Assoziation, ohne dass damit kausale Beziehung belegt ist. Symptome wie Husten, Laryngitis, Asthma etc. als alleinige Manifestation sind selten. Viele weitere postulierte extraösophageale Manifestationen (Zahnerosionen, Otitis media, Mundgeruch [Halitosis] etc.) sind ohne fundierte Belege,
- Komplikationen der GERD: Verdacht auf Blutung und Stenosen,
- Barrett-Ösophagus, Metaplasie vom intestinalen Typ des distalen Ösophagus mit potenzieller Progression zu Dysplasien und Karzinom.

Eine Refluxösophagitis sollte gemäß der Los Angeles-Klassifikation bzw. ein Barrett-Ösophagus nach der Prag-Klassifikation eingestuft werden [195]. Bei PPI refrak-

Tab. 8 Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) nach den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien [195, 196]

Manifestationsarten der gastroösophagealen Beteiligung	Symptome, Diagnostik und Therapie
Refluxbeschwerden ohne Alarmsymptome	Allgemeinmaßnahmen (Änderungen des Lebensstils, Gewichtsabnahme, Erhöhung des Kopfendes des Bettes, Linkssitenlage, Zwerchfelltraining, Bauchatmung, Vermeidung von Spätmahlzeiten, Rauchstopp, Diät)
	Zeitbegrenzte probatorische säurehemmende Therapie mit PPI in Standarddosis gemäß dem Zulassungsstatus der einzelnen Präparate
	Probatorisch andere Antirefluxpräparate (z. B. H ₂ -Rezeptorantagonisten, Alginate, Antazida)
Gesicherte oder wahrscheinliche GERD und unzureichendes Ansprechen auf Standarddosis PPI	PPI-Wechsel
	Dosisverdopplung PPI (1-0-1)
	Kombinationstherapie mit einem anderen Wirkprinzip, z. B. Alginate
Unzureichendes bzw. fehlendes Ansprechen auf eine über mindestens 8 Wochen adäquat durchgeführte (doppelte Standarddosis) PPI	Weiterführende Abklärung durch Ösophagogastroduodenoskopie bzw. Ösophagusfunktionsdiagnostik ohne vorangegangene Diagnostik
Konklusive endoskopische Evidenz GERD	Erosive Refluxläsion LA C oder D
	Barrett-Ösophagus (histologisch > 1 cm)
	Peptische Stenose
Therapierefraktäre GERD und nichtkonklusive Endoskopie	Ösophagusfunktionsdiagnostik durch hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM) und kombinierte 24 h-pH-Metrie-Impedanzmessung
Unkomplizierte GERD (NERD, leichter Refluxösophagitis Los Angeles Grad A/B)	Langfristiges medikamentöses Management an den Symptomen ausgerichtet
	Eine Übertherapie soll vermieden werden
Komplizierte GERD (Refluxösophagitis Grad C/D, peptische Struktur)	PPI-Dauertherapie
Komplizierte GERD (Refluxösophagitis Grad C/D, peptische Struktur) und unzureichendes Ansprechen auf PPI-Dauertherapie	Indikationskriterien Antirefluxoperation: Sollte bei langjährigem gesichertem Reflux und bei komplizierter GERD (z. B. LA Grad C/D, peptische Struktur) und unzureichendem Ansprechen auf PPI-Dauertherapie angeboten werden
	Eine laparoskopische Fundoplicatio ist operative Therapie der ersten Wahl
GERD mit Verdacht auf eine extraösophageale Manifestation bzw. bei Reflux-Thoraxschmerz	PPI-Therapie in doppelter Standarddosis (1-0-1) für 12 Wochen
Bei nicht mehr notwendiger PPI-Therapie	Soll die Behandlung beendet werden
	Dieses kann ausschleichend erfolgen unter Hinzunahme einer Bedarfsmedikation im Falle von Durchbruchsymptomen
Refluxsymptome bzw. GERD und <i>Helicobacter pylori</i>	Ein Test auf eine <i>H. pylori</i> -Infektion impliziert im Erwachsenenalter im Falle eines Erregernachweises eine Therapieindikation. Die Entscheidung für eine mögliche Eradikationsbehandlung sollte demnach vor der Diagnostik getroffen werden [196]
	Eine gastroösophageale Refluxerkrankung stellt per se keine Indikation für eine <i>H. pylori</i> -Testung dar
	Bei Patienten mit geplanter oder laufender PPI-Dauertherapie sollte eine Testung auf <i>H. pylori</i> erfolgen [196]

tären typischen Symptomen, Dysphagie und/oder endoskopischem Verdacht auf eine eosinophile Ösophagitis (EoE) sollten mindestens 6 Biopsien aus unterschiedlichen Höhen des Ösophagus entnommen werden, insbesondere aus Regionen mit endoskopischen Auffälligkeiten.

Bei endoskopischem Verdacht oder bereits gesichertem Barrett-Ösophagus sollen eine differenzierte Diagnostik und Therapie nach der Leitlinie [195] erfolgen.

Es gibt keinen Goldstandard für die Diagnose GERD. Das Ansprechen auf PPI hat keine Relevanz für die Diagnosesicherung der GERD [198]. Konklusive Evidenz für die Diagnose GERD liegt vor, wenn in der Diagnostik eine erosive Refluxläsion der Klasse LA C oder D oder ein Barrett-Ösophagus (histologisch > 1 cm) oder eine peptische Stenose vorliegt [195]. Bei mit GERD zu vereinbarenden Symptomen und Nachweis einer erosiven Refluxösophagitis sollte bei erfolgreicher Therapie keine weitere Diagnostik erfolgen. Radiologische Untersuchungen sollen nicht zur Primärdiagnostik der GERD eingesetzt werden.

Bei Erkrankten mit therapierefraktärer GERD sollte eine Ösophagusfunktionsdiagnostik durch hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM) und kombinierte 24 h-pH-Metrie-Impedanzmessung je nach Fragestellung ohne bzw. unter fortgesetzter PPI-Medikation zur Differenzierung eines persistierenden sauren oder nichtsauren Refluxes, eines hypersensitiven Ösophagus oder nicht Refluxbedingter Beschwerden erfolgen. Konklusive Evidenz für die Diagnose GERD liegt vor, wenn in der Funktionsdiagnostik eine pathologische pH-Metrie mit einer Säureexpositionszeit > 6 % vorliegt [195].

Die hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM) erlaubt den Nachweis einer Ösophagusbeteiligung bei SSc. Typische Hinweise sind eine fehlende bzw. ineffektive Peristaltik und ein hypotensiver unterer Ösophagussphinkter [195]. Hierdurch wird der gastroösophageale Reflux gefördert und die Kontaktzeit zwischen Reflaut und Speiseröhrenwand durch die vermindernde Clearanceleistung der tubulären Speiseröhre verlängert. Eine HRM sollte vor operativer Versorgung der GERD durchgeführt werden (► Tab. 11). Die kombinierte 24 h-pH-Metrie-Impedanzmessung erlaubt die Erfassung eines erhöhten sau-

Tab. 9 Gastrointestinale Beteiligung bei systemischer Sklerose (SSc)

Manifestationsarten der SSc GIT-Beteiligung	Symptome, Diagnostik und Therapie	
Gastroparese Chronisch verzögerte Magenentleerung ohne endoskopische mechanische Obstruktion, schwierige Abgrenzung gegenüber funktioneller Dyspepsie (Reizmagen) [188, 193, 199–204]	Symptome	Übelkeit, Völlegefühl Oberbauchschmerzen, frühe Sättigung, Aufstoßen, Erbrechen
	Diagnostik (DD)	Magenentleerungszintigraphie (Goldstandard, nur bedingte Korrelation der Magenentleerungszeit mit der klinischen Symptomatik)
	Dyspepsie (Reizmagen))	Endoskopische Dehnbarkeitsmessung der Pylorusregion
	Therapie	<i>Diätetisch</i> U.a. fettreduzierte und ballaststoffarme Ernährung, mehrere kleinere Nahrungsportionen Bei Therapieresistenz PEG, Jejunostomie, befristete parenterale Zusatzernährung <i>Medikamentöse Therapie (keine plazebokontrollierten Vergleichsstudien, symptomorientiert)</i> Prokinetika Dopamin-2-Antagonisten (Metoclopramid und Domperidon) Motilin-Rezeptor-Agonisten (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, insbesondere für die kurzfristige Anwendung über 1 bis 4 Wochen) in niedriger Dosierung und bei Episoden akuter Dekompensation) Antiemetika 5-HT3-Rezeptorantagonisten (z.B. Ondansetron) Neurokininrezeptorantagonisten (z.B. Aprepitant) Neuroleptika (Phenothiazin-Derivate, Chlorpromazin oder Promethazin, Ingwer) Cannabinoid (z.B. Dronabinol) Psychopharmaka: keine Empfehlung <i>Nichtmedikamentöse Therapie</i> Hypno- oder Achtsamkeitstherapie (Mindfulness, moderate Evidenz) Pylorusdilatation, Botulinuminjektion, gastrale perorale endoskopische Myotomie (G-POEM), gastrale Elektrostimulation (GES, „Magenschrittmacher“)
		Blähungen, Bauchdistension, postprandiale Durchfälle, Bauchkrämpfe, Malnutrition (8–50 % bei SSc)
		Wasserstoffatemtest (Glukose, Laktulose, Anstieg Wasserstoffkonzentration in der Ausatemluft > 20 ppm)
		Methan-Atemtest (Anstieg Methan in der Ausatmungsluft > 10 ppm)
		Mikrobiologische Untersuchung des Jejunumaspitates („Colony Factor Unit“ [CFU] von > 10 ³ , Goldstandard)
		SSc-Betroffene mit symptomatischer SIBO sollten antibiotisch behandelt werden (z.B. Rifaximin 3 × 550 mg)
Bakterielle Dünn darmfehlbesiedlung (SIBO) [205–213]	Symptome	Völlegefühl, Bauchdistension, Bauchscherzen, Notwendigkeit vermehrten Pressens, Obstruktionsgefühl, Gefühl der unvollständigen Entleerung, verminderte Stuhlfrequenz < 3 Stühle/Woche
	Diagnostik	Basisdiagnostik (Anamnese mit Stuhlverhalten, Stuhltagebuch, Medikamenteneinnahme, Begleitsymptome und -erkrankungen, verursachende Erkrankungen, körperliche Untersuchung inklusive Anusinspektion und rektal-digitaler Untersuchung mit Prüfung des Sphinktertonus, des Kneifdrucks und des Defäkationsversuchs)
		Bei fehlenden Warnsymptomen und unauffälliger Basisdiagnostik probatorische Therapie
		Weitergehende Untersuchungen (Blutbild, Entzündungsparameter, individuell ergänzt durch Serumelektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme, TSH, Blutzucker/HbA _{1c} , Calprotectin/Lactoferrin im Stuhl, Ultraschalluntersuchung des Abdomens, endoskopische/radiologische Untersuchungen, v.a. Ileokoloskopie) bei starken Beschwerden, hohem Leidensdruck, Warnsymptomen unmittelbar vor, bei mangelndem Ansprechen nach der probatorischen Therapie mit (a) Ausschluss organischer Ursachen und (b) der Klärung der Pathophysiologie („slow transit constipation“ [STC]) bzw. Stuhlentleerungsstörung/Beckenbodendysynergie (obstruktives Defäkationssyndrom [ODS]) und Obstipation bei normalem Kolontransit („normal transit constipation“ [NTC]) mittels Funktionsuntersuchungen
		Oroanale Transitzeit (Hinton-Test)
		Anorektale Manometrie
		(MRT-)Defäkographie
		Ballonexpulsionstest

Tab. 9 (Fortsetzung)	
Manifestationsarten der SSc GIT-Beteiligung	Symptome, Diagnostik und Therapie
	<p>Therapie</p> <p><i>Allgemeinmaßnahmen</i></p> <p>Körperliche Aktivität</p> <p>Ballaststoffaufnahme von 30 g pro Tag durch Ballaststoffsupplemente (z.B. 2 Portionen ballaststoffreiche Früchte)</p> <p>Tägliche Trinkmenge von 1,5–2 l</p> <p>Probiotika, Präbiotika und Synbiotika können versucht werden</p> <p><i>Medikamentöse Therapie</i></p> <p>Macrogole, Natriumpicosulfat und Bisacodyl als Arzneimittel der ersten Wahl (eine Begrenzung des Einnahmezeitraums ist unbegründet)</p> <p>Anthrachinone bzw. die Zucker und Zuckeralkohole (Lactulose, Lactitol, Sorbit und Lactose bei Überschreiten der Digestionskapazität) zur Behandlung der chronischen Obstipation sollten erwogen werden</p> <p>Bevorzugt Bisacodyl-Zäpfchen als rektale Entleerungshilfe</p> <p>Keine phosphathaltigen Klysmen dauerhaft</p> <p>Eher keine salinischen Laxanzien (z.B. Magnesiumhydroxid) wegen potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen</p> <p>Die transanale Irrigation (kontrollierte Darmentleerung mittels Wasserspülung) kann in Einzelfällen auch langfristig eingesetzt werden</p> <p>Bei unzureichender Wirkung einer medikamentösen Monotherapie kann eine Kombination aus Präparaten unterschiedlicher Wirkprinzipien versucht werden</p> <p>Reservepräparate (Prucaloprid, Linaclotid, Plecanatid, Lubiproston) bei therapierefraktären Betroffenen oder schlechter Verträglichkeit</p> <p>Biofeedbacktraining oder alternativ Stuhltraining bei Obstipation und Beckenbodendysynergie</p> <p>Akupunkturverfahren (Akupunktur, Akupressur, Moxibustion, Ohrakupunktur, Elektroakupunktur), unterstützende Abdominalmassage bzw. ausgewählte definierte Rezepturen aus der traditionell chinesischen Medizin können eingesetzt werden</p> <p>Keine Empfehlung zur Anwendung der Pflanzenmixtur STW-5 bzw. externen Elektrostimulation bzw. Kampo-Medizin</p> <p><i>Chirurgische Therapie</i></p> <p>Bei gegenüber konservativen Maßnahmen refraktärer Obstipation nach differenzierter Diagnostik</p> <p>Präoperative Unterscheidung zwischen Slow-Transit-Obstipation (STC), obstruktivem Defäkationssyndrom (ODS), morphologischem ODS (z.B. Rektozele, Intussuszeption) und funktioneller ODS (z.B. Dysynergie)</p> <p>Sakralnervenstimulation (SNS) bei konservativ therapierefraktären Fällen einer STC in spezialisierten Zentren</p> <p>Kolektomie mit ileorektaler Anastomose zur Therapie der konservativ refraktären STC</p> <p>Bei Vorliegen eines ODS mit morphologischem Korrelat sollten vor einer operativen Intervention eine Anamnese mit Erhebung der funktionellen Einschränkung anhand von validierten Messinstrumenten, eine klinisch-proktologische Untersuchung und eine Defäkographie zur Darstellung anatomischer Veränderungen des kleinen Beckens erfolgen</p> <p>Transanale rektale Resektionen bzw. abdominell pexierende Verfahren bei morphologischer ODS können angeboten werden</p>

ren bzw. nichtsauren Refluxes, die Höhe des Refluates in der Speiseröhre und die Korrelation zwischen Refluxepisoden und Beschwerden [195].

GIT-Beteiligung bei SSc: andere Manifestationen

(Tab. 9)

2.7.4 GIT-Beteiligung bei SSc: Motilitätsfördernde Therapien

(Tab. 10)

2.7.5 Mangel- und Unterernährung bei SSc: Epidemiologie, Prognose und Screening

Die SSc ist eine Multisystemerkrankung, bei der der Verdauungstrakt in 90 % der Fälle beteiligt ist. Hierdurch können Nahrungsdefizite entstehen. Hierbei wird die Prävalenz der Mangelernährung bei SSc-Erkrankten in der Literatur zwischen 15 und 58 % angegeben [196, 222, 223]. Die Mortalität aufgrund einer Mangelernährung wird mit etwa 20 % angegeben. Zur Man-

gelernährung können die bei SSc vorkommende Depression und Ängstlichkeit beitragen. Die Mangelernährung hat einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [222]. SSc-Erkrankte sollten sich regelmäßig wiegen.

Das North American Expert Panel empfiehlt ein Screening auf Mangelernährung bei allen Betroffenen mit SSc [223]. Hierbei sollte der Malnutrition Universal Screening Tool oder „MUST“, als einziges für die SSc validiertes Screeninginstrument, verwen-

Tab. 9 (Fortsetzung)

Manifestationsarten der SSc GIT-Beteiligung	Symptome, Diagnostik und Therapie	
Stuhlinkontinenz [216, 220, 221]	Symptome	Unfreiwilliger Abgang von Winden bzw. Stuhl, Stuhlschmieren (sollte gezielt erfragt werden)
		Formen: Dranginkontinenz, Flatusinkontinenz, passive Inkontinenz, Anal- und Rektalinkontinenz, Überlaufinkontinenz, duale Inkontinenz
		Schweregrade: Schweregrad I: gelegentliches und leichtes Verschmutzen der Wäsche sowie unwillkürliche Entweichen von Gasen aus dem Darm, Schweregrad II: häufiges und mittelschweres Verschmutzen der Wäsche mit unwillkürlichen Entweichen von Gasen aus dem Darm, zusätzlich kann es zu Verlust von flüssigem Stuhl kommen, Schweregrad III: der vollständige Verlust über die Darmkontrolle mit unwillkürlichen Abgang von Stuhl und Gasen aus dem Darm
	Diagnostik	Inkontinenz-Scores (z.B. Cleveland Clinic Florida fecal incontinence score, Reisend Fecal Incontinence Scale [RFIS])
		<i>Basisuntersuchung:</i> ausführliche Anamnese, ggf. mit der Anlage eines Stuhl- bzw. Ernährungstagebuchs, körperliche und rektal-digitale Untersuchung (s. auch Obstipation)
	Therapie	<i>Weiterführende Diagnostik:</i> im Einzelfall anorektale Diagnostik mit Proktoskopie, analer Endosonographie, (MR-)Defäkographie, anorektaler Manometrie
		<i>Konservative Therapie:</i> Verbesserung der Stuhlkonsistenz, Beckenbodentraining, Toilettentraining, Biofeedback, Behandlung der Obstipation/Diarröhö, multidisziplinär in Zusammenarbeit mit Gastroenterologen, Chirurgen, Gynäkologen, Urologen, Physiotherapeuten und Psychologen
		<i>Chirurgische Therapie:</i> Sakralnervenstimulation (SNS), staplerunterstützte transanale Rektumresektion (STARR-Operation), abdominell pexierende Verfahren bei morphologischem obstruktivem Defäkationssyndrom (ODS)

det werden [190, 224]. MUST beinhaltet den „body mass index“ (BMI), die Prozentzahl eines unfreiwilligen Gewichtsverlustes in den letzten 3 bis 6 Monaten und den Grad des akuten Krankheitseffekts.

Bei positivem Screening auf Mangelernährung sollte erwogen werden, einen Ernährungsberater und Gastroenterologen miteinzubeziehen. Die Ernährungstherapie sollte stufenweise nach dem Schweregrad der Mangelernährung und dem körperlichen und psychischen Zustand des Erkrankten erfolgen (■ Tab. 11).

2.7.6 Mangel- und Unterernährung bei SSc: Therapieoptionen

Die Ernährungstherapie sollte hierbei nach der ESPEN-Leitlinie [225] und stufenweise nach dem Schweregrad der Mangelernährung und dem körperlichen und psychischen Zustand des Betroffenen erfolgen (■ Tab. 12; [226]). Die progressive Erkrankung kann zur Notwendigkeit einer enteralen bzw. parenteralen Ernährung führen. Hierbei kann die Behandlung von GERD mit PPI bzw. die zyklische Gabe von Antibiotika bei SIBO die Nahrungsaufnahme verbessern [225]. Des Weiteren kann Octreotid bei der Pseudoobstruktion des Dünndarms und SIBO hilfreich sein. Das North American Expert Panel [223] empfiehlt Nahrungssupplemente, die bei chronischen Erkrankungen eingesetzt werden. Es gibt

keine Rationale, die Aufnahme von Fetten oder Kohlenhydraten einzuschränken. Bei Erkrankten mit Gastroparese können häufigere, kleinere, Ballaststoff-Fett-reduzierte Mahlzeiten mit höherem Flüssigkeitsanteil eingesetzt werden. Bei Schluckstörungen kann die enterale Ernährung über eine PEG oder chirurgisch platzierte Ernährungssonde durchgeführt werden. Hierunter sind Gewichtszunahmen und eine Verbesserung der Lebensqualität beschrieben. Auch die nasojejunale Sondennährung kann als zeitbegrenzte Ernährungstherapie verwendet werden.

Über die langzeitige parenterale Ernährung bei SSc gibt es nur wenige Berichte in der Literatur. Die Hauptindikationen hierfür sind die intestinale Pseudoobstruktion und die Malabsorption. Hierbei wurde eine Verbesserung des Ernährungsstatus und der Lebensqualität beschrieben [225]. Hierbei sind die potenziellen Komplikationen wie Sepsis, das obere Vena-cava-Syndrom zu berücksichtigen. Todesfälle wurden nicht beschrieben [225].

2.8 Nierenbeteiligung bei systemischer Sklerose

Empfehlung 8.1

Nierenfunktion (Kreatinin und ggf. Cystatin-C), Urinparameter (Protein-Kreatinin-Ratio)

und Blutdruck sollen bei Betroffenen mit SSc alle 6 Monate kontrolliert werden.
↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 8.2

Zur Einschätzung einer SSc-assoziierten renalen Krise sollte man sich an den Klassifikationskriterien für die hypertensive und normotensive renale Krise orientieren.
↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 8.3

Der Blutdruck soll bei Betroffenen mit SSc und Risikofaktoren für eine renale Krise 2-mal pro Woche kontrolliert werden, bevorzugt als Selbstmessung zu Hause. Bei Blutdruckanstieg um systolisch >30 mm Hg bzw. diastolisch >20 mm Hg sollte die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt konsultiert werden.
↑↑, ↑, Konsens: 89 %

Empfehlung 8.4

Eine Glukokortikoidtherapie mit >10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag sollte vermieden werden. Falls dennoch erforderlich, sollte insbesondere bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren für eine renale Krise wie RNA-Polymerase III-Antikörper und einer Herzbeleidigung die Nierenfunktion mindestens wöchentlich kontrolliert werden.
↑, Konsens: 94 %

Tab. 10 Motilitätsfördernde Medikamente nach [97]				
Substanz	Wirkprinzip	Primäre Indikation	Hauptwirkung im Magen-Darm-Trakt	Nebenwirkungen
Metoclopramid	Dopamin (D3)-Agonist, Agonist am Serotonin 5-HT4 Rezeptor, schwächer Hemmer 5-HT3 Rezeptor	Ösophagusmotilitätsstörungen, therapierefraktäre Refluxkrankheit, Gastroparese	Erhöhung Frequenz Ösophaguskontraktionen, Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters, Verbesserung Magenentleerung	Schwere neurologische Nebenwirkungen (tardive Dyskinesie, Dystonie, Depression, schweres malignes neuroleptisches Syndrom)
Domperidon	Peripherer Dopaminezeptorantagonist	Ösophagusmotilitätsstörungen, Refluxkrankheit, Gastroparese, Obstipation	Verbesserung Motilität im gesunden Magen-Darm-Trakt, Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen	Herzrhythmusstörungen, Verlängerung QT-Intervall, sollte nicht gegeben werden bei Elektrolytstörungen, Betroffene mit Herz-, Leber-, Nierenkrankungen, gastrointestinaler Blutung, Schwangerschaft
Erythromycin	Motilin-Agonist	Ösophagusmotilitätsstörungen, Gastroparese	Erhöhung Ösophagus- und Magenmotilität	Tachyphylaxie, Vorsicht bei Long-QT/Arrhythmie, Vermeidung bei Erkrankten mit Myasthenia gravis und Skelettmuskelerkrankungen
Buspiron	Serotonin 5-HT1A-Rezeptoragonist, schwächer Dopamin (D2)-Rezeptoragonist	Ösophagusmotilitätsstörungen, Refluxkrankheit, frühe Sättigung	Erhöhung Ösophagusperistaltik, Ruhedruck unterer Ösophagusphinkter, Magenakkommodation	Serotonin-Syndrom, Restless-legs-Syndrom
Mirtazapin	Zentraladrenerger präsynaptischer Alpha-2-Rezeptor-Agonist, Antagonist an Serotonin 5-HT2 und 5-HT3-Rezeptor, Histamin-H1-Rezeptor, peripherer adrenerger und muskarinriger Alpha-1-Rezeptorantagonist	Gastroparese, Gewichtsverlust	Verbesserung Magenentleerung, kann Durchfall induzieren	Gewichtserhöhung, Appetitsteigerung, erhöhtes Schlafbedürfnis, schlechte Träume, sollte bei Erkrankten mit Obstipation mit Vorsicht gegeben und bei Hyperlipidämie, Manie, zerebralem Krampfanfall, Glaukom, QT-Zeit-Verlängerung, Muskelkrankungen mit Vorsicht gegeben bzw. vermieden werden
Bailefen	Hemmung spinaler Reflexe	Refluxkrankheit, Gastroparese	Verbesserung Refluxkrankheit, Hemmung schluckakturnabhängige transiente Relaxationen des unteren Ösophagussphinkters (TLESR), Verbesserung Magenmotilität	Verschlechterung Obstipation, Vermeidung bei Erkrankten mit Psychose, zerebralem Krampfanfall, chronischen Nierenerkrankungen, funktionellen Blasentleerungsstörungen
Pyridostigmin	Cholinesterase-Hemmer, erhöht Acetylcholin im synaptischen Spalt, erleichtert die synaptische Übertragung	Verbesserung Ösophagussmotilität, Gastroparese, chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPo), verzögter Dünndarmtransit, chronische Obstipation	Verbesserung gastrointestinaler Transit, besonders im Kolon	Kontraindiziert bei mechanischen Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und in der Harnblase, besondere Vorsicht bei Asthma bronchiale
Prucaloprid	Selektiver Serotonin-5-HT-Rezeptoragonist	Obstipation, Ileus, chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPo), Gastroparese	Steigerung Transit im Magen, Dünndarm und Dickdarm	Vermeidung bei Depression, intestinaler Perforation oder Obstruktion, schwere gastrointestinale Infektionen (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Megakolon, Megarektum)
Octreotid	Hemmung der Freisetzung u. a. von Serotonin, Gastrin, vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Motilin	Verbesserung chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPo)	Stimulation gastrointestinale Motilität	Muss 3-mal/Tag subkutan appliziert werden, kann Diarrhoe, Obstipation, Blähungen verursachen

Tab. 11 Therapie der Mangelernährung nach ihrem Schweregrad und dem körperlichen und psychischen Zustand des Patienten, modifiziert nach Löser [226]

Stufen	Maßnahmen	Umsetzung
Stufe 1	„Natürliche“ Ernährung: Ausschöpfung aller Möglichkeiten, die natürliche orale Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (Essen und Trinken) zu optimieren	Evaluierung individueller Ursachen Interdisziplinäre Teamarbeit (Ärzte, Pflegekräfte, Diätassistenten, Diplom-Ökotrophologen, Logopäden, Pharmazeuten und Mitarbeiter der Küche)
Stufe 2	Schaffung attraktiver Essensangebote	Attraktives, wohlgeschmeckendes Essen Förderung der Essmotivation Grundvoraussetzung in der Gemeinschaftsverpflegung
Stufe 3	Angebot von Ernährungsberatung und Ernährungsmodifikation; intensive Betreuung, individuelle Wunschkost, etablierte Allgemeinmaßnahmen und Einsatz von Hilfsmitteln (z.B. adaptiertes Besteck)	Beratung und individuelle Hilfestellungen Devise: „Essen so natürlich/normal wie möglich und so speziell wie nötig“ Vermeidung sinnloser restriktiver Diäten Berücksichtigung individueller Bedürfnisse der Betroffenen
Stufe 4	Speisenanreicherung („fortified food or enriched food“) oder Anreicherung der natürlichen Ernährung mit Proteinen, Kohlenhydraten und/oder Fett	Erhöhung der Energiedichte – bei normaler Kapazität zur Fettresorption z.B. durch die Zugabe von Sahne, Butter oder Öl Bei diagnostizierter Fettmalabsorption Einsatz von MCT-Fetten Erhöhung der Proteinaufnahme, z.B. durch Zugabe von Magerquark, Eiern oder Proteinpulver Steigerung der Kohlenhydratzufuhr z.B. durch Zugabe von Maisstärke Bei unzureichender oraler Ernährung Anreicherung der Speisen durch Zusatz von natürlichen Lebensmitteln, z.B. einen vermehrten Einsatz von fetthaltigeren Speisen/Lebensmitteln (Sahnejoghurt, Speisequark 40% F.i.Tr.), natürliche Auswahl von energiereichen Speisen und Zwischenmahlzeiten
Stufe 5	„Künstliche“ Ernährung: Einsatz von Supplementen: Trinknahrung zur Ergänzung der oralen Nahrungszufluss = ONS („oral nutritional supplements“)	ONS sind industriell hergestellte bilanzierte Diäten (= BD) mit einer definierten Zusammensetzung, Bezeichnung in der deutschen Diätverordnung § 1 Abs. 4a geregelt und als „diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke“ bezeichnet (Sprachgebrauch im Alltag „Sondenkost“, „Astronautenkost“) Verbesserung der Akzeptanz durch Aufklärung der Betroffenen
Stufe 6	Enterale Ernährungstherapie = EN („enteral nutrition, tube feeding“)	Gabe von BD über eine Sonde oder ein Stoma unter Ausnutzung des Magen-Darm-Traktes Platzierung der Ernährungssonde transnasal, perkutan oder im Rahmen einer Operation Einsatz in Ergänzung der oralen Möglichkeiten oder als ausschließliche Option EN verhindert Atrophie der Darmmukosa, verbessert die Wundheilung, ist einfacher in der Umsetzung, ist eine risikoärmere Anwendung, ist eine kostengünstigere Alternative Einteilung der bilanzierten Diäten: <i>Hochmolekulare Diäten</i> („nutritional defined formulae“), intakte Proteine, langketige Triglyceride (LCT) und Kohlenhydrate, bevorzugt Maltodextrine, ballaststoffhaltig und ballaststofffrei, Energiedichte zwischen 1 und 2 kcal/ml <i>Niedermolekulare Diäten</i> („chemically defined formulae“), teilhydrolisierte Proteine in Peptidform, MCT-Fetten, ballaststofffrei, indiziert bei Intoleranz der hochmolekularen BD, Resorptionsstörung nach längerer Nahrungskarenz, Kurzdarmsyndrom (akutes Darmversagen) Normokalorische Standardnahrungen, Energiedichte 1–1,2 kcal/ml <i>Hochkalorische Standarddiäten</i> , Energiedichte ab 1,2–2 kcal/ml <i>Standarddiäten</i> , beinhalten Ballaststoffe <i>Proteinreiche Standarddiäten</i> , höherer Proteinanteil > 20 Energie% MCT-reiche Diäten Niederkalorische Diäten, < 1 kcal/ml <i>Krankheitsspezifische BD</i> für nephrologische, hepatologische, pulmonale und immunmodulierende Bedürfnisse

Leitlinien

Tab. 11 (Fortsetzung)		
Stufen	Maßnahmen	Umsetzung
Stufe 7	Parenterale Ernährungstherapie = PN („parenteral nutrition“)	Intravenöse Gabe von Wasser und Nährstoffen wie Aminosäuren, Glukose, Lipide, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente
		Bei Schwerkranken, z. B. auf der Intensivstation, oder auch bei onkologischen Betroffenen, die unter begleitender Chemo- und Bestrahlungstherapie und unzureichender oraler oder enteraler Ernährung, erfolgt die Gabe über eine Sonde
		Möglich und häufig eingesetzt als duale Ernährungsform mit einer minimalen EN über die Sonde in Kombination mit PN
		Nutzung der PN auch als supportive Maßnahme neben einer EN
		Kurzfristige supportive Ernährung von wenigen Tagen über periphervenösen Katheter
		Komplettlösungen mit Osmolarität um die 800 mosmol/l. Handelsübliche periphervenöse Dreikammerbeutel ermöglichen eine ca. 800–1300 kcal/Tag liefernde ergänzende Ernährung mit allen Grundnährstoffen (Aminosäuren, Glukose und Fett). Bessere Venenverträglichkeit bei kurzer Infusionsdauer von 8–12 h
		Längerfristige PN über zentralvenösen Zugang, Port, Midline-Katheter, Hickman/Broviak-Katheter

Tab. 12 Überblick über die verschiedenen Formen der Nierenbeteiligung, modifiziert nach [228]

Renale Manifestation bei SSc/Häufigkeit	Risikofaktoren	Therapie	
Hypertensive „scleroderma renal crisis“ (renale Krise), (2,4–10 %)	Proteinurie	ACE-Hemmer	Empfehlung 8.5 Betroffene mit einer arteriellen Hypertonie und Proteinurie sollten mit AT ₁ -Rezeptorblockern, ggf. in Kombination mit Kalziumantagonisten antihypertensiv behandeln werden. ↑, Konsens: 100 %
	Hypertonie	Ggf. + andere Antihypertensiva	
	Chronische Niereninsuffizienz	(Betablocker vermeiden)	
	Diffuse Hautbeteiligung	Ggf. Dialyse	
	Rapid progressive Hautbeteiligung	Ggf. Plasmapherese	
	Dauer der Sklerodermie < 4 Jahre	bei schwerer thrombotischer Mikroangiopathie und Thrombopeanie	
	Sehnenbeteiligung („tendon friction rubs“)		
	Herzbeteiligung inklusive Perikarditis und linksventrikuläre Herzinsuffizienz		
	Neu aufgetretene Anämie		
	Prednisolon > 10 mg/Tag innerhalb der vergangenen 3 Monate		
	Therapie mit Cyclosporin A [227]		
	Anti-RNA-Polymerase III-Antikörper		
	Anti-SS-A(Ro)-Antikörper		
	Vortherapie mit ACE-Hemmer		
Normotensive „scleroderma renal crisis“ (selten)	Laufende Therapie mit Antihypertensiva	Identisch zu hypertensiver renaler Krise	Empfehlung 8.6 Schon bei Verdacht auf eine renale Krise soll eine Nephrologin/ein Nephrologe frühzeitig hinzugezogen werden und die Behandlung in einem SSc Zentrum erfolgen. ↑↑, Konsens: 89 %
MPO-ANCA-assoziierte Glomerulonephritis (selten)	Herzbeteiligung		
	MPO-ANCA	CYC oder RTX i.v.	
Antiphospholipid-assoziierte Nephropathie (selten)	Langjähriger Verlauf einer limitierten SSc		Empfehlung 8.7 Eine Nierenbiopsie ist zur Diagnostik der SSc-assoziierten renalen Krise nicht zwingend erforderlich, sollte aber in unklaren Fällen in Erwägung gezogen werden. ↑, Konsens: 94 %
	Hochtitrige Antiphospholipantikörper	Antikoagulation	
Isolierte reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (8,6–11 %; bei PAH 46 %)	Vaskulopathie (schweres Raynaud-Syndrom)	Vasodilatatorische Therapie, z. B. Iloprost	Empfehlung 8.8 ACE-Inhibitoren (ACEi) sind die Therapie der Wahl bei der SSc-assoziierten renalen Krise und sollen bis zur maximal tolerablen Dosis rasch gesteigert werden, auch wenn sich die Nierenfunktion hierunter verschlechtert. Bei Intoleranz eines ACEi kann als 2. Wahl ein AT ₁ -Rezeptorblocker eingesetzt werden. ↑↑, Konsens: 100 %
	Pulmonalarterielle Hypertonie	Leitliniengerechte Therapie der PAH	
Isolierte Mikroalbuminurie und Proteinurie (25 %)	Unklar (betrifft 25 % der Betroffenen)	AT1-R-Blocker	

mit einem ACEi soll trotzdem fortgeführt werden.

↔, ↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 8.10

SSc-Erkrankte mit renaler Krise und mit folgenden Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität sollen intensivmedizinisch überwacht werden: Blutdruck >180/> 100 mmHg, zerebraler Krampfanfall, Lungenödem, Tachyarrhythmie, schweres akutes Nierenversagen.

↑, Konsens: 88 %

Empfehlung 8.11

Die Therapie mit ACEi soll grundsätzlich langfristig nach einer renalen Krise fortgeführt werden, auch bei Eintritt einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, da sich die Nierenfunktion auch nach Monaten noch erholen kann.

↑↑, Konsens: 100 %

2.8.1 Überblick renale Manifestation bei SSc

Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist bei der SSc sehr häufig, meist jedoch nur milde ausgeprägt. Eine ausgeprägte Nierenfunktionseinschränkung zeigt sich bei 10% der Betroffenen. Eine subklinische Nierenbeteiligung mit Proteinurie, Niereninsuffizienz oder Hypertonie kann in bis zu 50% vorliegen. Eine geringe Albuminurie lässt sich bei 25–50% der Erkrankten nachweisen, meist als Mikroalbuminurie, vor allem bei Betroffenen mit erhöhtem systolischem Blutdruck und langer Erkrankungsdauer sowie Lungenbeteiligung. Die intrarenalen Widerstandsindizes sind bei Erkrankten mit SSc erhöht, was eine renale Vaskulopathie mit verminderter vaskulärer Reserve, eine renale intime Fibrose mit Gefäßokklusion und interstitielle Fibrose widerspiegeln kann. Schreitet die Niereninsuffizienz langsam fort, liegt meist eine fibrotische Nierenerkrankung zugrunde. In einer Nierenbiopsie zeigen sich z.T. ähnliche Veränderungen wie bei einer renalen Krise.

2.8.2 Renale Krise bei systemischer Sklerose

Bei der „scleroderma renal crisis“ (sRC) handelt es sich um eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) mit ischämischen vaskulären Veränderungen. Sie ist gekennzeichnet durch einen abrupt auftretenden

Hypertonus bis hin zur malignen Hypertonie, eine rasch progressive Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatininanstieg von meist 0,5–1,0 mg/dl/Tag) mit Nachweis einer Proteinurie (meist <2 g/Tag) mit oder ohne Mikrohämaturie. Es besteht eine massive Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Die Häufigkeit der renalen Krise lag in einer Auswertung des DNNS von 2020 bei 2,4% (70 Fälle von 2873 Erkrankten), somit wird die renale Krise in Übereinstimmung mit anderen Studien zunehmend weniger häufig beobachtet (Häufigkeit in älteren Studien bis 15% der Erkrankten) [229]. Ein Vorschlag für eine Klassifikation der renalen Krise wurde von Hudson M. et al. 2014 publiziert [230]. Eine Expertengruppe hat 2019 die Kriterien nochmals spezifiziert [231], die in □ Tab. 13 zusammengefasst sind.

Bei der sRC liegt der Blutdruck meistens über 150/90 mmHg, der diastolische Blutdruck kann in 30% der Fälle über 120 mmHg ansteigen. Allerdings haben 10–13% der Betroffenen mit sRC einen normalen Blutdruck („normotensive renale Krise“), der zwischen 95/60 und 140/85 mmHg liegen kann. Meistens weisen auch die Betroffenen mit normotensiver renaler Krise einen Blutdruckanstieg von 20 mmHg gegenüber den vorherigen Blutdruckwerten auf. Es wurden modifizierte Klassifikationskriterien für die normotensive sRC entwickelt (□ Tab. 14; [232]).

Eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten, Retikulozytose und Thrombozytopenie (meist >20.000/µl) tritt bei weniger als 50% der Fälle auf. Diese Fälle werden als SSc-TMA (thrombotische Mikroangiopathie bei SSc) klassifiziert [233].

Mögliche klinische Symptome der renalen Krise sind: Kopfschmerzen, Übelkeit, Sehstörungen, akute Dyspnoe bei Lungenödem oder Perikarderguss und generalisierte Krampfanfälle. Bei Krampfanfällen, Lungenödem, Herzrhythmusstörungen oder akutem Nierenversagen sollten die Betroffenen intensivmedizinisch versorgt werden.

2.8.3 Risikofaktoren für die renale Krise bei SSc

Die meisten Fälle einer renalen Krise ereignen sich innerhalb der ersten 6 Jahre nach Beginn des RP [235], in der deutschen Netzwerkstudie wiederum trat die renale Krise später auf (8,5 ± 8,0 Jahre nach dem ersten Non-Raynaud-Symptom) [229]. An Risikofaktoren konnte das Vorhandensein von RNA-Polymerase-3- und Scl-70-Antikörpern, männliches Geschlecht und die diffuse Form einer SSc (dcSSc) identifiziert werden [235]. Dementsprechend hatten auch in der deutschen Netzwerkstudie Betroffene mit renaler Krise häufiger eine dcSSc (57%) als eine lcSSc (31%) oder ein SSc-Overlap-Syndrom (11%) [229]. RNA-Polymerase-3-Antikörper, Proteinurie, arterielle Hypertonie und eine verminderte DLCO in der Lungenfunktion waren mit dem Auftreten einer renalen Krise assoziiert, nicht jedoch Scl-70-Antikörper [229]. Eine weitere Studie fand folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer renalen Krise: Proteinurie, Anämie, Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, erhöhte BSG, Thrombozytopenie, Hypothyreose, SS-A(Ro)-Antikörper und RNA-Polymerase-3-Antikörper [236]. Drei oder mehr dieser Risikofaktoren waren sensitiv für die Entwicklung einer renalen Krise mit 77% bei einer Spezifität von 97%. Als weiterer wichtiger Risikofaktor gilt eine Therapie mit Cyclosporin, einem renalen Vasokonstriktor und eine Kortikosteroidtherapie mit einer Dosis über 10 mg/Tag. Steroide sollten deshalb bei gefährdeten Erkrankten nur kurzfristig und nur bei bedrohlichen sonstigen Organbeteiligungen (z.B. Myokarditis, Alveolitis) gegeben werden.

In einer Studie hat sich auch die Vorbehandlung mit einem Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACEi) als Risikofaktor für eine renale Krise gezeigt [237]. Hierzu wurden Daten der EUSTAR-Gruppe analysiert. Von 7648 Erkrankten mit mindestens einer Follow-up-Untersuchung entwickelten 102 eine renale Krise (Inzidenz von 3,72 [3,06–4,51]/1000 Patientenjahre). ACEi zeigten sich als Risikofaktor für das Auftreten einer renalen Krise (HR 2,55 [95% CI 1,65–3,95]). Bei Adjustierung für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie resultierte eine HR von 2,04 (95% CI 1,29–3,24). Kalziumantagonisten, Angio-

Tab. 13 Kriterien für die Klassifikation der hypertensiven renalen Krise bei SSc. Modifiziert nach Butler et al. [234]; Scheen et al. [232]

Klassifikation der hypertensiven SSc-assozierten renalen Krise	
Neu auftretende Hypertonie; definiert als 1 der folgenden Kriterien:	Systolischer Blutdruck > 140 mm Hg
	Diastolischer Blutdruck > 90 mm Hg
	Anstieg: systolischer Blutdruck > 30 mm Hg
	Anstieg: diastolischer Blutdruck > 20 mm Hg
+ 1 klinisches Kriterium:	Anstieg des Serumkreatinin ≥ 50 % über Baseline oder Kreatinin > 120 % des oberen Normbereichs
	Proteinurie > 2+ im Urinstix, bestätigt mittels Urin-Protein-Kreatinin-Ratio > oberen Normbereich
	Hämaturie > 2+ im Urinstix oder > 10 Erythrozyten/Gesichtsfeld (ohne Menstruation)
	Thrombozytopenie < 100.000/mm ³
	Hämolyse (LDH erhöht, Haptoglobin erniedrigt, Retikulozytose, negativer Coombs-Test); Schistozyten oder andere Erythrozytenfragmente im Blutausschuss
	Organdysfunktion: hypertensive Enzephalopathie
	Renale Histologie mit typischen Veränderungen für eine renale Krise entsprechend den KDIGO guidelines

Tab. 14 Kriterien für die Klassifikation der normotensiven renalen Krise bei SSc. Modifiziert nach Butler et al. [234]; Scheen et al. [232]

Klassifikation der normotensiven SSc-assozierten renalen Krise	
	Anstieg des Serumkreatinin > 50 % über Baseline oder Serumkreatinin > 120 % des oberen Normbereichs
+ 1 klinisches Kriterium:	Proteinurie > 2+ im Urinstix, bestätigt mittels Urin-Protein-Kreatinin-Ratio > oberen Normbereich
	Hämaturie > 2+ im Urinstix oder > 10 Erythrozyten/Gesichtsfeld (ohne Menstruation)
	Thrombozytopenie < 100.000/mm ³
	Hämolyse (LDH erhöht, Haptoglobin erniedrigt, Retikulozytose, negativer Coombs-Test); Schistozyten oder andere Erythrozytenfragmente im Blutausschuss
	Organdysfunktion: hypertensive Enzephalopathie
	Renale Histologie mit typischen Veränderungen für eine renale Krise entsprechend den KDIGO guidelines

tensinrezeptorblocker, ERA und GC (meist in einer täglichen Dosis unter 10 mg Prednisolon) hatten keinen Einfluss auf die HR für eine renale Krise. Eine Metaanalyse von 9 Studien zeigt, dass ACEi das Risiko für eine renale Krise erhöhen (RR 2,05, 95 % CI 1,08–3,91, $p = 0,03$) als auch die Prognose der renalen Krise verschlechtern, wenn sie vor Auftreten der renalen Krise angewendet wurden (RR 1,46, 95 % CI 1,20–1,78, $p < 0,01$) [238]. In der deutschen Netzwerk-Studie war die Einnahme von ACEi nur in der univariaten Analyse mit dem Auftreten einer renalen Krise assoziiert, was sich aber in einer multivariaten Analyse nicht bestätigt hat [229].

Weshalb ACEi in der Prophylaxe mit dem Auftreten einer renalen Krise assozi-

iert sind, ist unklar. Da in einer Studie insbesondere Betroffene mit maximaler ACEi-Dosis eine renale Krise entwickelt haben und diese Patienten häufig eine Proteinurie aufwiesen, wird diskutiert, dass es sich hierbei um ein Risikokollektiv für eine renale Krise gehandelt hat [239]. Es wird von den Autoren empfohlen Betroffene mit Proteinurie und hoch dosierter ACEi-Therapie engmaschig zu überwachen. Ungerklärt ist auch, weshalb in allen vorliegenden Studien AT₁-Rezeptorblocker und andere Antihypertensiva nicht mit einem erhöhten Risiko für eine renale Krise assoziiert waren. Es wird davon ausgegangen, dass geringe ACEi-Dosierungen nicht ausreichend wirksam sind, um eine renale Krise zu behandeln, aber die Entwicklung

einer Hypertonie maskieren, einem wichtigen klinischen Warnzeichen, und damit zu einer verzögerten adäquaten Behandlung führen könnten. Gegen diese These spricht allerdings, dass in allen vorliegenden Studien AT₁-Rezeptorblocker und andere Antihypertensiva nicht mit einem erhöhten Risiko für eine renale Krise assoziiert waren.

Es wird aufgrund der Datenlage diskutiert, Betroffene mit Risiko für eine renale Krise bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bevorzugt mit AT₁-Rezeptorblocker und Kalziumantagonisten antihypertensiv zu behandeln [237].

2.8.4 Prophylaktische Maßnahmen und Monitoring bei SSc-Erkrankten mit erhöhtem Risiko für eine renale Krise

1. Patientenschulung:
Regelmäßige (mindestens 2-mal/wöchentliche) häusliche Blutdruckmessung mit Rückmeldung der Erkrankten bei Blutdruckanstieg > 30 mm Hg gegenüber dem Vorwert Bei Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Müdigkeit oder Dyspnoe soll stets der Blutdruck gemessen werden
2. Optimale Blutdruckeinstellung bei SSc-Erkrankten insbesondere bei Steroidtherapie
3. Bluthochdrucktherapie bevorzugt mit Angiotensin(AT)-1-Rezeptorblocker und/oder Kalziumantagonist
4. Vermeiden einer Prednisolon-Dosis > 10 mg/Tag
5. Kontrolle von Serumkreatinin (ggf. von Cystatin C bei geringer Muskelmasse) und -harnstoff sowie Urinstatus alle 6 Monate bei allen dcSSc-Erkrankten
6. Engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion und des Urins (Proteinurie) bei notwendiger Prednisolon-Therapie > 10 mg/Tag, ggf. häusliche Messung mittels Urinstix

2.8.5 Differenzialdiagnose der renalen Krise

Differenzialdiagnostisch muss eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), ein atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), eine hochgradige Nierenarterienstenose, eine rapid progressive Glomerulonephritis (meist Myeloperoxidase[MPO]-ANCA assoziiert), eine

Immunkomplexglomerulonephritis oder eine Anti-GBM-Nephritis ausgeschlossen werden [240].

Die diagnostischen Kriterien für die renale Krise sind nicht immer hilfreich, um eine TTP oder ein aHUS abzugrenzen. Yamashita et al. weisen darauf hin, dass die thrombotische Mikroangiopathie bereits früh mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie einhergeht und erst sekundär mit einem Anstieg des Blutdrucks im Rahmen einer verschlechterten Nierenfunktion [241]. Die Anämie, Retikulozytose, LDH-Erhöhung und Haptoglobinverminderung ist typisch für eine mikroangiopathische hämolytische Anämie, kann aber auch bei der renalen Krise auftreten. Eine ADAMTS-13-Aktivität < 10% spricht für eine TTP, bei der das akute Nierenversagen weniger präsent ist als die neurologische Symptomatik. Bei der TTP (mit Nachweis von ADAMTS-13-Antikörpern) besteht die Option einer Plasmapherese, Caplacizumab und Rituximab, bei dem aHUS, neben der Option der Plasmapherese, auch die Komplementinhibition mit Eculizumab. Die renale Histologie im Rahmen einer Nierenbiopsie kann helfen, eine renale Krise von einem aHUS zu differenzieren [233].

2.8.6 Diagnostik und Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf renale Krise

Labordiagnostik. Diagnostik des akuten Nierenversagens: engmaschige Kontrolle von Kreatinin und Urinvolumen (Definition: Kreatininanstieg $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ innerhalb von 48 h; Kreatininanstieg über $\geq 1,5$ -fach über Baseline; Urinvolumen $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ über 6 h).

Autoimmundiagnostik: Scl-70-Ak, RNA-Polymerase III-Ak, Anti-Zentromere-AK, MPO-, PR3-ANCA, GBM-Antikörper, Antiphospholipidantikörper sollten erhoben werden.

Urindiagnostik: Urinstix, Urinsediment (Zylinder, Akanthozyten), Protein/Krea-Ratio und Albumin/Krea-Ratio aus Spontan- oder 24-h-Sammelurin.

Diagnostik bei Verdacht auf thrombotische Mikroangiopathie: Fragmentozyten, LDH, Haptoglobin, Retikulozyten, direkter Coombs-Test (klassischerweise negativ bei einer thrombotischen Mikroangiopathie),

ADAMTS-13-Aktivität und ADAMTS-13-Antikörper (Ausschluss TTP).

Duplexsonographie der Nieren und Nierenarterien. Eine hochgradige Nierenarterienstenose sollte ausgeschlossen werden. Insbesondere eine beidseitige Nierenarterienstenose kann eine renale Krise imitieren. In diesem Fall wären ACEi kontraindiziert, bis die Nierenarterien dilatiert und mit einem Stent versorgt sind. Die intrarenalen Widerstandsindizes in den Segment- und Interlobärarterien sind bei der renalen Krise deutlich erhöht, während sie bei hochgradigen Nierenarterienstenosen meist niedrig sind und häufig sich ein Tardus-parvus-Flussprofil zeigt.

Nierenbiopsie. Die Nierenbiopsie ist nicht zwingend erforderlich, um die Diagnose renale Krise zu sichern. Sind die oben genannten Kriterien für eine renale Krise erfüllt, ist zunächst von einer renalen Krise auszugehen. Sind jedoch andere Erkrankungen differenzialdiagnostisch nicht auszuschließen oder die Kriterien nur z.T. erfüllt, sollte eine Nierenbiopsie in Erwägung gezogen werden. Somit liegt bei einem Kreatininanstieg insbesondere bei zeitgleich auffälligem Urinbefund immer eine Indikation zur Nierenbiopsie vor, solange keine klare Ursache hierfür vorliegt. Auch eine signifikante Proteinurie bei normwertiger Nierenfunktion trotz normotoner Blutdruckeinstellung stellt bei Erkrankten mit SSc stets eine Indikation für eine Nierenbiopsie dar.

Zur Nierenbiopsie sollte der Blutdruck allerdings zuvor auf systolische Werte unter 140/90 mm Hg gesenkt werden. Bei Blutdruck $> 160/100 \text{ mm Hg}$ steigt das Blutungsrisiko signifikant an. Bei deutscher Thrombozytopenie ($< 100.000/\mu\text{l}$) sowie Blutungszeit über 9 min sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf die Nierenbiopsie verzichtet werden [242].

In der Nierenbiopsie zeigen sich bei renaler Krise vor allem Veränderungen in den kleinen Gefäßen (Arteria arcuata und Interlobärarterien) mit intimaler Akkumulation von myxoidem Material, Thrombosen, fibrinoiden Nekrosen und fragmentierten Erythrozyten, was ggf. zur Nekrose des Nierencortex führt. Die Verengung oder Obliteration des Gefäßlumens

kann zur glomerulären Ischämie führen. Weitere akute glomeruläre Veränderungen umfassen eine thrombotische Mikroangiopathie mit Fibrinthromben, endothelialer Schwellung und Mesangiolysen. Chronische glomeruläre Veränderungen sind ebenso möglich wie eine Doppelkontur der glomerulären Basalmembran. Eine Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates kann in 10% beobachtet werden. Späte Veränderungen umfassen eine intime Verdickung und Proliferation (typische „Zwiebelschalen“-Muster), Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose [231]. Im Gegensatz zum atypischen hämolytisch urämischen Syndrom (aHUS) sind die Thromben in den kleinen Nierengefäßen bei der renalen Krise mehr prominent als glomeruläre Thromben [243].

Die histologischen Befunde können helfen, die Prognose abzuschätzen: Das Ausmaß der akuten Gefäßschädigungen, des glomerulären ischämischen Kollapses als auch C4d-Ablagerungen sind mit einer verzögerten oder fehlenden renalen Erholung assoziiert, jedoch weniger die adventiale und periadventiale Fibrose [233].

2.8.7 Therapie der renalen Krise

Als Therapie der ersten Wahl gelten ACEi, die auch im akuten Nierenversagen eingesetzt werden sollen [110]. Hierdurch kann die massive Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems blockiert werden. Zusätzlich hemmen ACEi den Abbau von Bradykinin, welches bei der renalen Krise aufgrund seiner vasodilatatorischen Effekte offensichtlich weitere positive Effekte hat. AT(1)-Rezeptorblocker hemmen hingegen nicht den Abbau von Bradykinin, was wahrscheinlich erklärt, weshalb ACEi bei der renalen Krise besser wirksam sind.

Am meisten Erfahrung existiert für den Einsatz von Ramipril. Bei erhöhtem Blutdruck kann Ramipril mit 2,5–5 mg Tagesdosis begonnen und im Abstand von 24 h schrittweise bis zur Höchstdosis von 10 mg erhöht werden (tägliche Verdopplung der Dosis). Bei normotensiven oder hypotensiven Erkrankten kann Captopril eingesetzt werden, welches eine kürzere HWZ aufweist, dafür aber 3-mal/täglich gegeben werden muss (Startdosis z.B. 3-mal 6,25 mg/Tag; tägliche Verdopplung der Dosis je nach Hämodynamik und Nie-

renfunktion bis Maximaldosis von 3-mal 50 mg).

Die Geschwindigkeit der Blutdrucksenkung hängt von dem Ausgangsblutdruck ab (s. auch Abb. 4). Bei Ausgangsblutdruck < 180 systolisch und < 110 mm Hg diastolisch sollte der Blutdruck alle 24 h um 10 % gesenkt werden (ca. 20 mm Hg systolisch und 10 mm Hg diastolisch), bei Blutdruck > 180 sys oder > 110 dia mm Hg um 10–20 % innerhalb von 1 h auf diastolische Blutdruckwerte von 100–110 mm Hg. Wird der Zielblutdruck von 120/70–80 mm Hg nicht erreicht, können andere Antihypertensiva ergänzt werden. Wichtig ist, dass der ACEi fortgeführt wird, auch wenn die Nierenfunktion sich weiter verschlechtert oder das Serumkalium ansteigt, da das Absetzen des ACEi die Nierenfunktion grundsätzlich nicht verbessert. Bei Kaliumanstieg sollten je nach Volumenstatus und Säure-Basen-Haushalt Diuretika, Na-Bikarbonat und orale Kaliumbinder (z.B. Patiromer oder Na-Zirconiumhydrogencyclohexasilicat-Hydrat) eingesetzt werden unter Fortführen des ACEi. Trotz raschen Therapiebeginns mit ACEi werden etwa 50 % der Fälle einer sRC dialysepflichtig. Auch bei Eintritt der Dialysepflichtigkeit sollte der ACEi in maximal tolerabler Dosis fortgeführt werden.

In einer aktuellen Erhebung von 263 Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der SSc zeigte sich die größte Übereinstimmung bei der Empfehlung der Gabe von ACE-Hemmern bei der renalen Krise sowie der Empfehlung, bei Steroidtherapie den Blutdruck optimal einzustellen [244]. Sollte der Blutdruck mit maximaler Dosis des ACE-Hemmers nicht einstellbar sein, kann ein Kalziumantagonist ergänzt werden. Bei Unverträglichkeit des ACEi kann als Zweitlinientherapie ein ARB eingesetzt werden. Danach werden Kalziumantagonisten und danach ein peripherer Alphablocker empfohlen [233]. Betablocker werden aufgrund ihrer negativen inotropen und chronotropen Effekte und der Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes bei Raynaud-Syndrom nicht empfohlen.

Bei Zeichen der thrombotischen Mikroangiopathie mit schwergradiger Thrombopenie zeigte sich in einer retrospektiven Analyse ein Vorteil bei Einsatz der Plasmapherese in Kombination mit einer ACEi-Therapie [245]. In einer retrospek-

tiven Analyse zeigte sich bei 10 Betroffenen, die mit Plasmapherese + ACEi behandelt wurden, eine erheblich bessere Prognose als bei 10 Betroffenen, die nur ACEi erhielten [246]. Die Indikation für die Plasmapherese wurde in dieser Erhebung bei Zeichen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) oder bei Intoleranz von hoch dosiertem ACEi gestellt. Es wurden 28 ± 12 Plasmapheresen durchgeführt. Bemerkenswert ist die gute Prognose bei den mit Plasmapherese behandelten Erkrankten (1-Jahres-Überlebensrate 90 %, 5-JÜR 70 %, dauerhafte Dialysepflichtigkeit 20 %). In Einzelfällen wurde bei SSc-TMA und Zeichen der Komplementablagерung in der Nierenhistologie mit Erfolg der C5-Antikörper Eculizumab eingesetzt [247]. In einer Zusammenstellung von Fallberichten wurde über ein renales oder hämatologisches Ansprechen auf Eculizumab bei 14/17 Fällen (82,3 %) berichtet [248].

Endothelin führt zur Vasokonstriktion und könnte eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der renalen Krise spielen. Bei renaler Krise erwies sich der Endothelinantagonist Bosentan in einer Studie mit 16 Betroffenen als unwirksam, während in einer neueren Phase-II-Studie der hochselektive Endothelinantagonist Zibotentan die eGFR gegenüber Placebo verbessert hat [249]. Eine Phase-III-Studie mit Zibotentan existiert bislang nicht.

Falls ein Betroffener mit einer SSc-assoziierten renalen Krise nicht ohnehin bereits immunsuppressiv behandelt wird, sollte die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in Erwägung gezogen werden, da die renale Krise als Krankheitsaktivität der SSc zu interpretieren ist. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird eine Therapie mit MMF empfohlen [233].

2.8.8 Prognose der renalen Krise

Die Überlebensrate nach renaler Krise ist abhängig von der Nierenfunktion, sie ist bei Betroffenen, die passager dialysiert wurden, besser als bei solchen, die nicht dialysiert werden müssen, und am ungünstigsten bei denen, die nach der renalen Krise permanent dialysiert werden müssen [250].

Betroffene mit normotensiver renaler Krise haben eine schlechtere Prognose als solche mit einer hypertensiven sRC [233]. Auch nach vielen Monaten kann unter

fortlaufender hoch dosierter ACEi-Therapie noch mit einer Besserung der Nierenfunktion gerechnet werden, sodass trotz Dialysepflicht der ACEi konsequent weiter eingenommen werden sollte.

Die Überlebensrate von SSc-Erkrankten unter Dialyse ist schlechter als diejenige bei anderen renalen Grunderkrankungen. Nach Nierentransplantation zeigten sich in dem UNOS-Register allerdings gute Überlebensraten bei 260 SSc-Erkrankten (78–79 % 1-JÜR, 53–57 % 5-JÜR, 27–28 % 10-JÜR), sodass die Nierentransplantation eine gute Option darstellt [251]. Eine Rekurrenz der renalen Krise wurde in 1,9 % dokumentiert, wobei die Ursache des Transplantatversagens bei 32 % der Fälle unklar war. Eine neuere Kohorte mit 34 SSc-Erkrankten aus Frankreich zeigte nach Nierentransplantation ein 5-Jahres-Überleben von 82,5 %, ein 5-Jahres-Transplantatüberleben von 76,6 % [252].

2.8.9 Zukünftige Forschung

Die Wirksamkeit des Endothelantagonisten Zibotentan sollte in einer weiteren Phase-III-Studie überprüft werden, dies gilt auch für den Einsatz der Plasmapherese und von Eculizumab bei SSc/TMA.

2.9 Muskuloskeletale (MSK) Manifestationen der Systemsklerose

Empfehlung 9.1

Sehnenreiben ist bei SSc-Erkrankten mit schweren Organmanifestationen und einer hohen Mortalität assoziiert und sollte systematisch erfasst werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 9.2

Physiotherapie und physikalische Therapie sind wichtig für den Erhalt der Funktion und sollen bei allen SSc-Erkrankten mit MSK-Manifestationen regelmäßig durchgeführt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 9.3

Die Therapie von MSK-Manifestationen soll unter Berücksichtigung aller Organmanifestationen erfolgen. Glukokortikoide können zur Überbrückung eingesetzt werden, längere Therapien mit > 10 mg Prednisolon sollen nicht eingesetzt werden.

↑↑, ⇌, ↓↓, Konsens: 100 %

Die renale Krise bei SSc ist ein medizinischer Notfall

- Stationäre Einweisung aller Patienten mit V.a. renale Krise bei SSc (Hypertonie + ANV + klinische Zeichen der SSc)
- Nephrologie hinzuziehen
- Ggf. Intensivstation

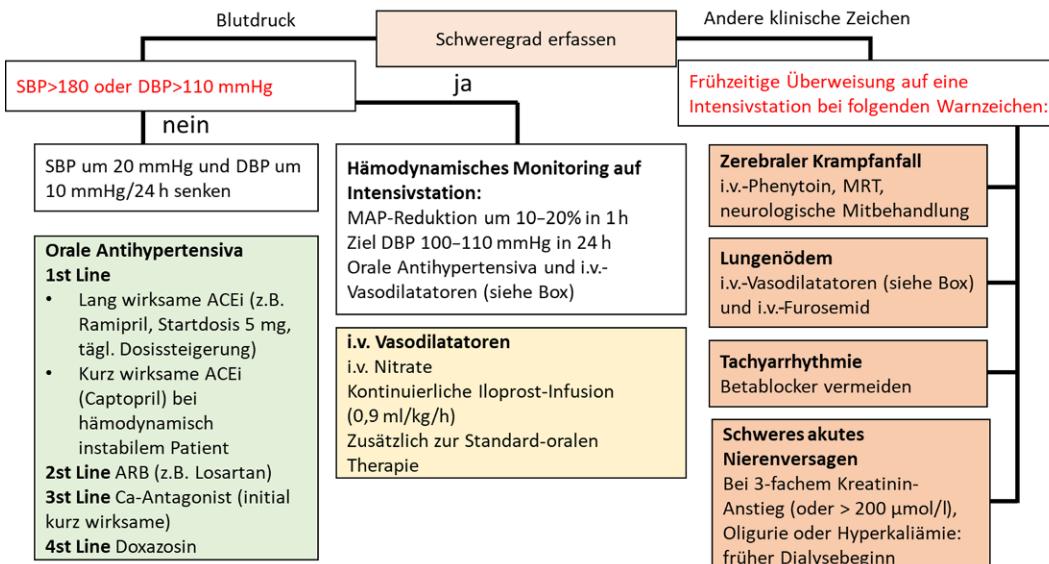


Abb. 4 ▲ Therapie der renalen Krise, modifiziert nach Cole et al. 2023 [233]. ACEi Angiotensin-converting-Enzym-Inhibitor, ANV akutes Nierenversagen, ARB Angiotensin-1-Rezeptorblocker, SBD systolischer Blutdruck, DBP diastolischer Blutdruck, MAP mittlerer arterieller Blutdruck

Empfehlung 9.4

Bei Arthritis, Tendinitis, Enthesitis und Myopathien soll eine immunmodulierende Therapie durchgeführt werden. Bis zum Wirkungseintritt können eine überbrückende Therapie mit Glukokortikoiden und NSAR sowie eine Lokaltherapie mit Glukokortikoiden erfolgen.

↑↑, ↔, Konsens: 100 %

2.9.1 MSK-Manifestationen: Gelenkbeteiligung

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren unter anderem auf folgenden Übersichtsartikeln: [253–255].

Die musculoskeletalen Manifestationen der SSc sind mit einer Prävalenz von 24–94 % relativ häufig und einer der wesentlichen Gründe für Behinderungen, auch wenn die Prognose der Erkrankung von der Beteiligung innerer Organe bestimmt ist. Registerstudien [256] zeigen, dass die häufigste Form der musculoskeletalen Manifestation Arthralgien sind, gefolgt von Arthritiden, Beugekontrakturen, Versteifung insbesondere von Finger- und Handgelenken, proximaler Muskelschwäche und Beteiligung der Sehnenscheiden. In Therapiestudien und Registern muss immer auch die musculoskeletale Manifestation systematisch mit evaluiert werden.

Verlässliche Scores müssen noch evaluiert und validiert werden.

Die Beteiligung der Gelenke ist bei der SSc mit 46–95 % häufig [257]. Die EUSTAR gibt für die Synovitis eine Häufigkeit von 16 % an, 11 % für Sehnenreiben und 31 % für Gelenkkontraktionen [256]. Am häufigsten sind die Finger- und Handgelenke betroffen. Insbesondere die beeinträchtigte Funktionalität der Hände durch Arthritis, Schmerzen und Kontraktionen hat starke psychosoziale und ökonomische Auswirkungen auf die Betroffenen [256, 258], oft auch mit der Folge einer Depression [259].

Am häufigsten sind Arthralgien und Steifigkeit der Gelenke [256, 257]. Eine klinisch eindeutige Arthritis tritt in 12–65 % der Erkrankten auf. Der Beginn der Gelenkbeteiligung bei SSc kann akut oder schleichend sein und einen intermittierenden oder auch chronischen Verlauf nehmen. Meist liegt eine Polyarthritis vor, seltener sind die Arthritiden auch oligo- oder monoartikulär. Ergüsse sind meist klein und treten vorrangig in den Kniegelenken auf. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung treten in der Folge von Gelenkdestruktionen, Ankylosen und Hautfibrose Gelenkkontraktionen in 31 % der Fälle auf.

Die Daten des EUSTAR-Registers zeigen, dass die Häufigkeit einer Synovitis bei Betroffenen mit dcSSc signifikant größer ist

als bei der lcSSc und dass sie, wenn sie innerhalb von 5 Jahren nach der Manifestation der ersten nicht-Raynaud-Symptomatik auftritt, einen hohen Vorhersagewert für das Vorliegen einer dcSSc hat [256]. Das Vorhandensein der Synovitis war mit schweren vaskulären (pulmonalarterielle Hypertonie) und muskulären Beteiligungen (Muskelschwäche) sowie hohen serologischen Entzündungszeichen assoziiert. Dies wiederum weist auf eine ausgeprägte systemische Inflammation bei Betroffenen mit Arthritiden hin. Auch die Prävalenz von Gelenkkontraktionen war bei der dcSSc höher als bei der lcSSc und war ebenso mit schweren vaskulären, muskulären und interstitiell-pulmonalen Manifestationen assoziiert.

Im Labor sind Rheumafaktoren bei 30 % der SSc-Erkrankten positiv, aber unspezifisch und nicht prädiktiv für eine MSK-Beteiligung. Anti-CCP-AK (ACPA) identifizieren Erkrankte mit einem SSc-RA-Overlap-Syndrom mit einer Sensitivität von 50–100 % und einer Spezifität von 95 % [260–262]. Bei dem SSc-RA-Overlap handelt es sich um eine gesonderte Entity, die bei der SSc mit einer Häufigkeit von 1–5 % relativ selten ist [261, 263].

In der Synovialflüssigkeit finden sich normale oder mäßig erhöhte Leukozytenzahlen mit überwiegend mononukleären

Zellen [257]. Pannus ist nur sehr selten vorhanden.

2.9.2 Bildgebung der Gelenkbeteiligung

In der konventionellen Radiologie finden sich gelenknahe Osteopenien, Gelenkspaltverschmälerungen und Erosionen. Letztere finden sich überwiegend an den MCP-Gelenken und den distalen Interphalangealgelenken, was sie von denen bei der RA unterscheidet [264].

In der Gelenksonographie ist der Power-Doppler-US hilfreich, um Inflammation, Synovialproliferation, Synovitis, Erosionen, Kalzinosen und subklinische Sehnenveränderungen zu detektieren. Eine systematische Gelenksonographie bei 52 SSc-Betroffenen zeigte mehr Synovitiden und Tenosynovitiden als die klinische Untersuchung alleine [265].

Das MRT zeigt eine hohe Prävalenz entzündlicher Veränderungen bei der SSc. In einer Studie detektierte das MRT bei 47 % eine Synovitis, bei 47 % eine Tenosynovitis, bei 41 % Erosionen und bei 53 % ein Knochenödem. Nichts davon korrelierte eindeutig mit klinischen Befunden [266].

2.9.3 MSK-Manifestationen: Sehnenbeteiligung

Klinisch am häufigsten ist das Sehnenreiben, das bei aktiver und passiver Bewegung der betroffenen Sehne getastet werden kann. Das Sehnenreiben wird mit einer Häufigkeit von 20 % bei der etablierten dcSSc und mit 36 % bei der frühen dcSSc angegeben. Es wird vermutet, dass das Sehnenreiben durch Fibrinablagerungen zwischen den Sehnenscheiden und der darüberliegenden Faszie bedingt ist [257, 267]. Die häufigsten Lokalisationen für Sehnenreiben sind die Sehnen des M. tibialis anterior, M. peroneus und die Achillessehne sowie die Flexoren- und Extensorensehnen am Handgelenk. Ein durch Kompression des N. medianus bedingtes Karpaltunnelsyndrom kommt in diesem Rahmen ebenfalls vor.

2.9.4 Bildgebung der Sehnenbeteiligung

Die geeignete Form der Bildgebung für die Sehnenbeteiligung ist die Sonographie mit Power-Doppler [268]. Die Sonographie ist der klinischen Untersuchung in

der Detektion von Tenosynovitiden überlegen [255, 269–271]. So zeigten sich in einer Studie mit 17 SSc-Betroffenen mit Arthralgien ohne klinisch eindeutige Entzündungszeichen in 47 % sonographisch Tenosynovitiden als Ursache der Schmerzen [272]. In einer Studie zur Häufigkeit der Enthesiopathie bei SSc fand sich ein höherer sonographischer Madrid Enthesitis Index (MASEI) als bei gesunden Kontrollen. In der SSc-Gruppe waren zusätzlich die Sehnen und Bänder dicker, und es gab eine positive Korrelation zwischen MASEI und Alter, mRSS und Schwere der Dyspnoe sowie eine negative Korrelation mit der Handkraft [273]. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass das Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) bei Erkrankten mit SSc signifikant höher war als bei gesunden Kontrollen. Außerdem war eine im Power-Doppler nachgewiesene Enthesitis am Epicondylus humeri lateralis signifikant häufiger bei den SSc-Erkrankten [274].

2.9.5 Prognose der Sehnenbeteiligung

Das Vorhandensein von Sehnenreiben ist mit aktiver Erkrankung assoziiert, sagt eine dcSSc mit schwerer Beteiligung innerer Organe voraus und weist auch auf eine erhöhte Mortalität hin [256, 275].

2.9.6 MSK-Manifestationen: Muskelbeteiligung

Bei der SSc kommen diverse muskuläre Beteiligungen vor, sowohl in Form inflammatorischer Myositiden als auch nichtinflammatorischer Myopathien mit Muskelschwäche. Leider gibt es keine einheitlichen Klassifikationskriterien für die SSc-Myopathie. Meist werden folgende Kriterien verwendet:

Muskelschwäche, Myalgien, erhöhte CK (mehr als das 3-Fache der oberen Norm) plus pathologischer Elektromyographie (EMG) und/oder histologischer Nachweis einer muskulären Beteiligung [276].

Aufgrund des Fehlens einheitlicher Kriterien wurde bisher die Prävalenz der SSc-Myopathie mit 14–96 % angegeben [253, 277]. Die Myositis bei SSc hat eine besser zu definierende Prävalenz von 1–15 % [277, 278]. In einer Kohortenstudie aus dem Jahr 2016 hatten 678 von 3923 (17 %) der SSc-Betroffenen eine Myopathie [279].

Anti-Pm-Scl-AK weisen auf ein Overlap-Syndrom mit einer inflammatorischen Myopathie hin. Die Prävalenz dieses Antikörpers liegt bei 5–7,5 %, ca. 50 % der Betroffenen haben keinen anderen SSc-spezifischen Antikörper. Eine Analyse der EUSTAR-Datenbank ergab, dass Erkrankte mit SSc und Pm-Scl-AK signifikant häufiger klinische Zeichen einer Dermatomyositis, eine interstitielle Lungenerkrankung und eine Calcinosis cutis aufweisen als Erkrankte ohne diese Antikörper, auch wenn sie eine inflammatorische Myopathie haben [280].

Eine französische Studie von 2009 evaluierte 35 SSc-Erkrankte bezüglich klinischer und pathologischer Manifestationen der SSc-Myopathie [276]. Die mediane Zeit von der Diagnose der SSc zum Beginn der Myopathie war 5 Jahre, 75 % hatten eine dcSSc. Am häufigsten waren symmetrische proximale Muskelschwäche (77 %), Myalgien (86 %) und erhöhte CK-Spiegel (82 %) sowie Aldolase-Spiegel (76 %).

Eventuell ist auch hier, ähnlich wie bei den Arthritiden und Sehnenbeteiligungen, eine hohe „Dunkelziffer“ mit subklinischer Myopathie/Myositis vorhanden. So zeigte eine Studie mit 32 konsekutiven SSc-Betroffenen im Jahr 2022, die prospektiv unabhängig vom klinischen Verdacht ein Kardio-MRT und ein Ganzkörper-Muskel-MRT erhielten, bei 13 (40,6 %) Hinweise auf ein Ödem der Skelettmuskulatur. In 5 Fällen (15 %) zeigte sich eine fettige Degeneration. Es gab keine Assoziation zu Muskelkraft, CK-Werten, Entzündungswerten oder Autoantikörpern. Ein Drittel der Erkrankten hatte eine fokale Myokardfibrose, auch diese war unabhängig von der Beteiligung der Skelettmuskulatur [281]. Andere Studien fanden eine starke Korrelation zwischen SSc-Myopathie und myokardialer Beteiligung [253, 282].

2.9.7 Apparative und histopathologische Diagnostik der Muskelbeteiligung

Im EMG kann der myopathische Prozess nachgewiesen werden [276]. Das MRT zeigt in der T2-Wichtung ein Muskellödem. Bei chronischer Myositis zeigt sich eine Atrophie der Muskeln und eine fettige Degeneration [253, 276].

Die Muskelbiopsie zeigt meist eine mononukleäre Entzündung in perimysialen,

endomysialen und/oder perivaskulären Arealen. Das Infiltrat besteht aus CD4⁺-T-Zellen, B-Zellen und Komplementablagerungen an den Gefäßwänden. Mit der Zeit geht die Entzündung in Fibrose und Nekrose über [276].

2.9.8 Prognose der Muskelbeteiligung

Die SSc-Myopathie ist mit kardiopulmonalen Komplikationen und so mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [276]. Die Myopathie an sich hat eine gute Prognose, in 24–69% in der französischen Studie hatten die Erkrankten nach 4,5 Jahren eine komplett oder partielle Remission der Myopathie. Der histologische Nachweis einer Inflammation im Muskel hatte hierbei eine bessere Prognose (90% Remission) als die nichtinflammatorische Myopathie (38% Remission).

In einer kanadischen Studie waren SSc-Erkrankte mit einer erhöhten CK überwiegend männlich, jünger und hatten eine diffuse Verlaufsform, Sehnenreiben, eine FVC unter 70%, positive RNP- und Topoisomerase-I-AK, höhere Skin-Scores, höhere HAQ-Scores und ein schlechteres Überleben nach 1, 3 und 10 Jahren. Die häufigsten Todesursachen waren ILD, PAH und kardiale Beteiligung [282].

Diverse Arbeiten weisen darauf hin, dass die Anti-Pm-Scl-AK-Positiven mit Myositis eine geringere Mortalität aufweisen als die Pm-Scl-AK-negativen Fälle mit Myopathie [277, 283–285].

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 42 Betroffenen mit inflammatorischer SSc-assozierter Myopathie (Overlap-Syndrom aus SSc und inflammatorischer Myopathie) hatten 19% SSc-spezifische AK, 33% SSc-Overlap-AK (Pm-Scl, RNP, Ku), und 48% waren seronegativ; nur 50% der SSc-Overlap-AK-positiven und 70% der seronegativen Fälle wiesen klassische Hautveränderungen auf [286]. In den letzten Jahren wurden bei den SSc-Erkrankten ohne Myositis-spezifische AK neue Autoantikörper wie RuvBL1/2 beschrieben [287], sodass sich hier zukünftig eventuell neue pathophysiologische Aspekte und diagnostische Möglichkeiten ergeben.

2.9.9 Therapien der MSK-Manifestationen

Physikalische Therapie, Physiotherapie und Ergotherapie konnten Verbesserungen in verschiedenen Scores zeigen [32]. Die Therapie sollte unbedingt vor dem Auftreten von irreversiblen Kontrakturen begonnen werden. Eine regelmäßige Langzeittherapie ist erforderlich, da die SSc chronisch fortschreitet.

Nichtsteroidale Antirheumatika werden trotz des Fehlens guter randomisierter Studien häufig bei den MSK-Manifestationen der SSc eingesetzt. Eine doppelblind randomisierte Studie aus den 1980er-Jahren untersucht den Effekt von ASS 975 mg/Tag plus Dipyridamol (225 mg/Tag) vs. Plazebo und konnte keine Unterschiede zu Plazebo bezüglich der Gelenksymptomatik zeigen [288]. Es erscheint sinnvoll, NSAR – vorzugsweise COX-2-Hemmer – bei MSK-Manifestationen der SSc einzusetzen, allerdings unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils bezüglich gastrointestinaler, renaler, kardiovaskulärer Probleme, die bei SSc auch als Manifestation der Grunderkrankung vorkommen.

Glukokortikosteroide (GC) systemisch wurden in einer plazebokontrollierten Phase-II-Studie mit 35 SSc-Erkrankten in einer Prednisolon-Dosis von 0,3 mg/kgKG über 6 Monate eingesetzt und zeigten einen Effekt auf den muskuloskeletalen Schmerz [289]. Da in einer Fall-Kontroll-Studie gezeigt wurde, dass es einen Zusammenhang zwischen GC-Therapie, insbesondere in höheren Dosen (>10 mg), und renalen Krisen bei SSc gibt [290], sollten systemische GC insbesondere bei Betroffenen mit Risikofaktoren für eine renale Krise vermieden und, falls erforderlich, nur unter regelmäßigen Blutdruckmessungen und Kontrolle der Nierenfunktion eingesetzt werden. Dosen </= 10 mg Prednisolonäquivalent verursachen in den allermeisten Fällen keine Probleme.

GC-Lokalinjektionen können bei lokalisierten Symptomen wie Monarthritis oder lokalisierter Tenosynovitis hilfreich sein. In einer kleinen Studie mit SSc-Erkrankten verbesserte sich nach Lokalinjektion von 1% Lidocain und 80 mg Triamcinolon der Schmerzscore im Bereich der Hände signifikant um 67% [291].

Hydroxychloroquin (HCQ) kann bei SSc-bedingter Arthritis empfohlen werden [292]. Die Autor*innen einer kleinen retrospektiven Studie aus der EUSTAR-Datenbank verglichen 10 SSc-Betroffene mit Gelenkbeteiligung, die über mindestens 6 Monate HCQ erhielten, mit 10 alters- und geschlechtsadaptierten SSc-Kontroll-Betroffenen, die ebenfalls eine Gelenkbeteiligung aufwiesen, jedoch kein HCQ erhielten. Es zeigten sich eine signifikante Verbesserung der allgemeinen Gesundheit (VAS) und ein Trend zur Verbesserung der Synovitis im Ultraschall, ohne dass sich Unterschiede in der Anzahl der geschwollenen oder druckschmerhaften Gelenke zeigen ließen [293, 294]. Die Dosierung und das Nebenwirkungsprofil sowie die erforderlichen Sicherheitskontrollen entsprechen den Standards, die auch bei SLE und RA angewendet werden.

Methotrexat (MTX) besitzt eine moderate Wirksamkeit auf die Hautfibrose, dies wurde in mehreren randomisierten Studien belegt [23, 24, 295, 296], leider wurden in allen die muskuloskeletalen Manifestationen und insbesondere die Arthritiden und Tenosynovitiden nicht gesondert ausgewertet bzw. berücksichtigt. In einer Umfrage wurde MTX als Therapie der ersten Wahl von 60% der SSc-Experten favorisiert [292]. In diesem Konsensuspapier wurden MTX (60%), GC (37%), HCQ (31%) mit einer Übereinstimmung von 62% für die Behandlung der SSc-assoziierten Arthritis empfohlen [290].

Azathioprin (AZA) ist in Bezug auf die SSc bisher nur für die ILD sowie als Erhaltungstherapie für 1 Jahr nach i.v.-Cyclophosphamid-Stoßtherapie [297] untersucht und war dort nicht besonders wirksam [298]. Allerdings wurden in beiden Studien arthritisspezifische Parameter nicht eruiert. Da AZA bei SLE-assozierter Arthritis und auch Myositis wirksam ist, kann sein Einsatz in diesem Zusammenhang erwogen werden.

Leflunomid wurde in einer Fallserie mit 3 SSc-Erkrankten und unterschiedlicher Gelenkbeteiligung (1-mal erosiv, 2-mal nicht erosiv) nach Therapieversagen von MTX, Ciclosporin A (CSA) und D-Penicillamin beschrieben. Es wurde gut vertragen und war bezüglich der Arthritis bei diesen 3 Erkrankten wirksam [299]. Auch hier kann man aus der Effektivität bei

RA eine Wirksamkeit bei SSc-assozierter Arthritis deduzieren. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass Leflunomid eine arterielle Hypertonie und selten auch eine pulmonale Hypertonie induzieren kann.

Mycophenolat und Mycophenolat-Mofetil sind bei SSc-ILD und Hautfibrose nachgewiesenermaßen gut wirksam [300–303]. Allerdings gibt es keine Daten zu MSK-Manifestationen in den entsprechenden Studien. Auch hier kann allenfalls aus der Wirksamkeit bei Hautfibrose und ILD gefolgert werden, dass auch eine Wirksamkeit auf die MSK-Manifestationen zu erwarten ist.

Cyclophosphamid (CYC) ist die Standardbehandlung der akuten SSc-ILD und hat auch positive Effekte auf die Hautfibrose. Aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums wird es nicht alleinig für MSK-Manifestationen der SSc eingesetzt, sondern eher bei Einsatz für schwerere Organmanifestationen die MSK-Beteiligung idealerweise mit behandeln. Hierzu gibt es einige Daten, die das zeigen, wobei viele Studien CYC und GC kombinierten, sodass am Ende unklar ist, ob die positiven Effekte auf Haut, ILD und MSK-Manifestationen auf CYC oder GC zurückzuführen waren [298, 304–307]. In einer Sekundär-analyse der Scleroderma Lung Study [308] wurden spezifisch folgende MSK-Parameter evaluiert: Gelenkschwellung oder Gelenkschmerzen, Vorhandensein von Kontrakturen, Handgelenkbeweglichkeit und Faustschluss. Es zeigten sich ein signifikanter Abfall des Scores für geschwollene Gelenke nach 2 Jahren unabhängig von der Behandlung und auch eine Tendenz zu einem Rückgang des Scores für die schmerzhafte Gelenke. Insofern fand sich hier kein Unterschied zum Plazeboarm, und es bleibt unklar, ob CYC tatsächlich bei der SSc-Arthritis wirkt. Aufgrund seines Nebenwirkungsprofils sollten andere Therapiemodalitäten bei MSK-Manifestationen der SSc bevorzugt werden.

TNF-Inhibitoren (TNFi) sind bei primären Arthritiden (RA, SpA) zugelassen, sodass vermutet wurde, dass sie auch bei MSK-Manifestationen der SSc wirksam sein könnten. Einige Fallberichte legen eine Wirksamkeit von Infliximab nahe [309–311]. Eine retrospektive Analyse mit 18 Erkrankten, die Etanercept für eine Gelenkbeteiligung bei SSc erhalten

hatten, zeigte, dass 83 % ein gutes Ansprechen aufwiesen. Auch der mittlere mRSS besserte sich, allerdings war dies nicht signifikant. Die meisten Betroffenen erhielten parallel NSAR, HCQ, MTX und/oder GC, sodass die Wirksamkeit des Etanercept nicht eindeutig beurteilt werden kann [312]. Eine andere retrospektive Analyse untersuchte 10 SSc-Erkrankte unter TNFi mit einem Score für geschwollene Gelenke, der sich von 10 auf 0 verbesserte, sowie einem Score für schmerzhafte Gelenke mit einer Verbesserung von 15 auf 3, beides war signifikant [313]. Eine prospektive offene Pilotstudie mit Infliximab über 26 Wochen bei Betroffenen mit dcSSc zeigte keinen klaren Nutzen für mRSS, HAQ-DL, Funktionsstatus oder globale Arztein-schätzung, aber war mit einer klinischen Stabilisierung und einem Abfall zweier Kollagensynthesemarker assoziiert [314]. Allerdings brachen 44 % der Betroffenen die Studie vorzeitig aufgrund von Infusionsreaktionen ab, welche auf die Bildung antichimärer Antikörper zurückgeführt wurden. Diverse Fallberichte berichten auch über immunologische Nebenwirkungen der TNFi, wie z.B. Entwicklung von Lungenfibrosen, Makrophagenaktivierungssyndromen, Erstmanifestation einer SSc mit Overlap zu Polymyositis, oder einer SSc bei Therapie einer RA mit TNFi [315–319] und Entwicklung von Malignomen [313]. Die EUSTAR-Studiengruppe führte 2011 eine Delphi-Umfrage zum Gebrauch von TNFi bei SSc durch [320]. Der routinemäßige Einsatz von TNFi bei SSc wurde nicht befürwortet, aber es gab Konsens, dass eine SSc-assoziierte Arthritis eine mögliche Indikation für den Einsatz von TNFi wäre.

Insgesamt ist zwar der Einsatz von TNFi bei SSc nicht streng kontraindiziert und kann in Einzelfällen bei schwerer und erosiver Arthritis erwogen werden. Allerdings ist eine engmaschige Überwachung bezüglich Nebenwirkungen und Risiken erforderlich. Generell sind andere Biologika gegenüber den TNFi zu bevorzugen.

Rituximab (RTX), das bei RA zugelassen ist, wurde in Bezug auf Hautfibrose und Lungenbeteiligung (ILD) bei SSc in mehreren retrospektiven und prospektiven Studien untersucht und zeigte in den meisten Fällen eine stärkere Verbesserung des mRSS und der FVC als Vergleichsthe-

rapien, allerdings wurden in keiner dieser Studien die MSK-Manifestationen berücksichtigt [321–327]. Eine der Studien berichtete eine signifikante Besserung der Arthritis in einem Fall [325]. Eine Fallserie aus dem Jahr 2022 mit 6 Betroffenen mit langjähriger SSc (mittlere Krankheitsdauer 16,7 Jahre) mit Arthritis zeigte eine signifikante Verbesserung des DAS28-CRP nach 12 Monaten, ebenso wie eine signifikante Verbesserung des mRSS und eine Stabilisierung oder Verbesserung der FVC [328]. Das Nebenwirkungsprofil von RTX entsprach dem bei der RA, schwere Infektionen wurden nicht beobachtet. RTX ist also wahrscheinlich auch bei der Arthritis bei SSc wirksam, was vor allem vor dem Hintergrund der bekannten Effektivität bezüglich Hautfibrose und ILD interessant ist. In Analogie zur Effektivität von RTX bei inflammatorischen Myopathien wurden auch 2 Fälle mit Pm-Scl-Antikörper-assozierter Myositis beschrieben, die nach Versagen konventioneller DMARDs gut auf RTX ansprachen [329]. Eine einmalige Prämedikation mit Prednisolon erscheint unbedenklich im Hinblick auf eine Begünstigung einer sRC.

Abatacept (ABA) ist ebenfalls für die RA und die PsA zugelassen. Eine Fallserie berichtet über 4 dcSSc-Betroffene, die auf konventionelle Therapien nicht angesprochen hatten und weiterhin eine fortschreitende Hautbeteiligung zeigten. Sie erhielten zusätzlich zur bestehenden Therapie ABA. Bei allen Erkrankten verbesserten sich subjektive Symptome und mRSS sowie die Myositis in einem Fall [330]. In einer retrospektiven Analyse der EUSTAR-Erkrankten mit refraktärer Polyarthritiden oder refraktärer Myopathie, die entweder mit ABA oder Tocilizumab (TCZ) behandelt worden waren, zeigten die 11 Betroffenen unter ABA mit SSc-Polyarthritiden eine statistisch signifikante Verbesserung der Scores für schmerzhafte und geschwollene Gelenke, Morgensteifigkeit in Minuten, VAS für Schmerz und DAS28 [331]. Auch ein Trend zur Verbesserung der refraktären Myopathie wurde beobachtet. GC konnten unter der Behandlung in 2 Fällen gestoppt werden, in 5 Fällen wurde die Dosis deutlich reduziert. Leider geht auch die 2020 publizierte ASSET-Studie [332] mit 88 Patient*innen (ABA vs. PBO, Dauer 12 Monate) nicht spezifisch auf MSK-Manifestationen

ein, aber der mRSS besserte sich tendenziell (statistisch nicht signifikant) deutlicher unter ABA im Vergleich zu PBO. Für die FVC und die Beurteilung der Betroffenen und der behandelnden Ärztinnen und Ärzte zeigten sich keine Unterschiede. Ebenfalls 2020 erschien eine Analyse der EUSTAR-Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von ABA bei SSc [333]. Es wurden 27 SSc-Betroffene unter ABA identifiziert, der häufigste Grund für die Gabe von ABA war eine Gelenkbeteiligung oder eine Myositis. Die Scores für schmerzhafte und geschwollene Gelenke sowie die Morgensteifigkeit gingen innerhalb von 12 Monaten signifikant zurück, und auch der HAQ besserte sich.

ABA scheint also eher bei im Vordergrund stehender Gelenk- oder Muskelbeteiligung infrage zu kommen, für eine Wirksamkeit bei anderen Manifestationen der SSc (insbesondere Haut und Lunge) gibt es noch keine ausreichenden Daten.

Tocilizumab (TCZ) ist für die Behandlung der RA zugelassen. Die retrospektive Analyse der EUSTAR-Datenbank berichtete 15 Betroffene mit refraktärer SSc-Polyarthritis, die mit TCZ behandelt wurden. Bei diesen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Scores für schmerzhafte und geschwollene Gelenke, Morgensteifigkeit in Minuten, VAS für Schmerz und DAS 28 [331]. In der faSScinate-Studie [334] (Phase 2, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert) mit subkutanem TCZ bei früher dcSSc ergaben sich nichtsignifikante Verbesserungen des mRSS, VAS und HAQ-DL nach 48 Wochen für den TCZ-Arm, allerdings wurden in dieser Studie auch detaillierte Informationen zu MSK-Manifestationen erhoben: 47% bzw. 49% der Erkrankten hatten in beiden Behandlungsarmen eine Gelenkbeteiligung. Der mittlere Score für schmerzhafte Gelenke ging im TCZ-Arm in Woche 24 um -4,3 und nach 48 Wochen um -4,8 zurück, im Placeboarm um -2,1 bzw. -2,9. Statistische Signifikanz wurde bei großer Standardabweichung nicht erreicht. Die Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsarmen identisch. Eine monozentrische Fallserie aus Griechenland berichtet über 21 Betroffene mit therapierefraktärer aktiver Gelenk- oder Hautbeteiligung bei SSc [335]. Zwei der Betroffenen waren bereits einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen worden. In einem

Fall war TCZ nach 3 Monaten ineffektiv, innerhalb eines Jahres verbesserten sich mRSS und DAS28 signifikant. Die Lungenfunktionstests stabilisierten sich. Eine japanische Arbeitsgruppe publizierte 2 Erkrankte mit RA/SSc-Overlap, beide waren ACPA-positiv und je eine(r) Zentromer- bzw. Scl70-AK-positiv [336]. Beide waren therapierefraktär auf konventionelle DMARDs gewesen. Es kam in beiden Fällen zu einer signifikanten Besserung des mRSS und des CDAI (Clinical Disease Activity Index) für die Arthritis. Eine weitere Arbeit aus Japan zeigt, dass sich nach Absetzen von TCZ bei dcSSc die klinischen Manifestationen wieder verschlechtern, es handelte sich um 15 Erkrankte, von denen 10 nach einem Jahr effektiver TCZ-Therapie diese wieder beendeten oder ausschlichen. Alle hatten eine deutliche Verbesserung des mRSS und der FVC unter TCZ erlebt. In allen Fällen kam es zu einer zunehmenden Hautverdickung, aber auch zu Perikarditis, Arthritis und Verschlechterung der Lungenfunktion [337].

TCZ ist also für die Therapie der refraktären Arthritis bei SSc als Zweitlinientherapie nach Versagen von MTX und/oder HCQ durchaus geeignet, auch wenn auch hier die Datenlage nicht besonders gut ist. Gerade vor dem Hintergrund der Wirksamkeit auf die ILD ist der Einsatz für MSK-Manifestationen bei Erkrankten mit pulmonaler Beteiligung durchaus zu erwägen. Es bleibt abzuwarten, ob TCZ nach längerer Therapiedauer abgesetzt werden kann oder ob es z. B. zum „Remissionserhalt“ durch ein cDMARD wie MTX oder MMF abgelöst werden muss, um keine klinischen Verschlechterungen zu riskieren.

Intravenöse Immunglobuline (ivlg) zeigten in einer Studie mit 7 Betroffenen mit Gelenkbeteiligung Verbesserungen sowohl des mRSS als auch der Handfunktion und der Gelenkschmerzen [338]. Die häufigste Indikation für die Gabe von ivlg war allerdings die Myositis/Myopathie bei SSc. In einer retrospektiven multizentrischen Studie mit 78 Erkrankten [339] waren ivlg in 41% wegen der Myopathie gegeben worden, gefolgt von Hautfibrose und gastrointestinaler Beteiligung. Im Mittel waren 5 Zyklen ivlg gegeben worden. Die Scores für die muskuläre Beteiligung hatten sich nach ivlg-Gabe signifikant gebessert, auch die CK-Spiegel

waren signifikant abgefallen. Auch der mRSS und die Scores für gastrointestinale Beteiligung verbesserten sich. In einer französischen Kohorte mit 46 Betroffenen, von denen 50% auch eine Gelenkbeteiligung hatten, wurden Immunglobuline überwiegend aufgrund einer Myopathie/Myositis eingesetzt [340]. Es wurde eine signifikante Verbesserung der Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, CK-Spiegel und des Serum-CRP beobachtet. Auch der gastroösophageale Reflux verbesserte sich, Haut und kardiorespiratorische Manifestationen blieben stabil. Im Verlauf war eine signifikante Reduktion von GC möglich. Eine weitere französische, monozentrische, retrospektive Analyse untersuchte 52 SSc-Betroffene mit SSc-assozierter Myopathie (34,6% mit IcSSc). Auch diese Arbeit zeigte, dass die Erkrankten mit ivlg signifikant weniger GC benötigten [341].

JAK-Inhibitoren (JAK1) wurden bisher nur in Einzelfällen als effektiv bei der SSc-Arthritis berichtet, ausschließlich Tofacitinib und Baricitinib, zum Teil bei RA/SSc oder SpA-SSc-Overlap [342, 343].

2.10 Patientenorientierte Parameter und Selbsthilfegruppen

Empfehlung 10.1

Bei SSc-Erkrankten sollen regelmäßig Lebensqualität, Depressivität und Fatigue erfasst und in einem multimodalen Therapiekonzept berücksichtigt werden.

Der Einsatz von validierten Instrumenten kann erwogen werden.

↑↑, ⇌, Konsens: 100 %

2.10.1 Lebensqualität, körperliche Einschränkungen, Depressionen und Fatigue bei an SSc-Erkrankten

Zahlreiche Studien zeigen, dass die Lebensqualität der SSc-Erkrankten erheblich beeinträchtigt sein kann und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich vermindert ist [54, 344]. Sie wird unter anderem durch krankheitsbedingte Symptome wie digitale Ulzerationen, Raynaud, Gelenkkontraktionen, Muskelschwäche, Dyspnoe, Schluck- und Verdauungsbeschwerden sowie Schmerzen beeinflusst [54, 180, 219, 345–348]. Zudem zeigt sich eine Abnahme der Lebensqualität über den Krankheitsverlauf [349].

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird bereits seit vielen Jahren für dermatologische Krankheitsbilder empfohlen [350]. Dies kann für SSc-Betroffene mit dem für dermatologische Erkrankungen gültigen Dermatology Life Quality Index (DLQI) oder dem gesundheitsbezogenen EuroQOL mit 5 Fragen und 5 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-5L) erfolgen. Die Beurteilung des aktuellen subjektiven Gesundheitszustandes aus Betroffenensicht kann zudem mittels EQ-5D-VAS erfolgen. Der nicht krankheitsspezifische SF36 wurde ebenfalls in einigen Studien verwendet [54, 351]. Reay et al. entwickelten einen spezifischen Lebensqualitätsfragebogen für Erkrankte mit SSc, der auch in der deutschen Übersetzung revidiert und validiert wurde [352].

In der S1-Leitlinie der psychosomatischen Dermatologie wird beschrieben, dass bei Kollagenosen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität in Abhängigkeit der Krankheitsschwere vorliegt und dass eine ungünstige Krankheitsverarbeitung (extrinsisches Krankheitskonzept) und fatalistische Einstellung den Krankheitsverlauf scheinbar negativ beeinflussen. Eine die Lebensqualität nachhaltig einschränkende psychische Störung z. B. bei Erkrankten mit Entstellungsbefürchtungen (körperdysmorphie Störung), mit der Hauterkrankung begründete soziale Ängste und Vermeidungsverhalten (Sozialphobie etc.) stellen eine Indikation zur Psychotherapie dar (S1-Leitlinie Psychosomatische Dermatologie). Zudem wurde gezeigt, dass Fatigue bei Erkrankten mit SSc ein klinisches Problem darstellt und die Teilhabe an sozialen Aktivitäten deutlich einschränkt, was natürlich auch Rückwirkung auf die Lebensqualität hat [353].

Selbsthilfegruppen. Selbsthilfegruppen bzw. Selbsthilfeorganisationen sind gemeinnützige Vereinigungen, die Menschen mit bestimmten Krankheiten oder Gesundheitszuständen unterstützen. Sie bieten Informationen, emotionale Unterstützung, Bildung und praktische Ressourcen an, um das Leben der Betroffenen zu verbessern und ihre Interessen zu vertreten. Betroffene mit seltenen Erkrankungen wie der SSc können sich über Selbsthilfegruppen organisieren bzw.

können in einer solchen teilnehmen. Eine Selbsthilfegruppe bietet Möglichkeiten zur Bildung und zum Wissensaustausch über die Erkrankung. Betroffene können von den Erfahrungen anderer lernen, aktuelle Informationen über Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten erhalten und so besser in der Lage sein, mit ihrer Erkrankung umzugehen.

Die Organisation in einer Selbsthilfeorganisation ermöglicht es Betroffenen, mehr Aufmerksamkeit für ihre seltene Erkrankung zu erzeugen. Gemeinsam können sie eine stärkere Stimme in der Öffentlichkeit und bei den Gesundheitsbehörden entwickeln, was zu einer besseren Sichtbarkeit und höheren Ressourcen für Forschung und Versorgung führen kann.

Selbsthilfeorganisationen sollten eine Kultur der Empathie und Unterstützung schaffen, qualitativ hochwertige, aktuelle Informationen bereitstellen, Peer-Support-Programme fördern und die partizipative Entscheidungsfindung und Forschung unterstützen. Sie sollten auch als Anwalt für Patientenrechte fungieren, die Öffentlichkeit sensibilisieren, die Vertraulichkeit und den Datenschutz gewährleisten und unabhängig agieren. Die Zusammenarbeit mit der Ärzteschaft sollte auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin erfolgen.

2.10.2 Körperliche Einschränkung

Körperliche Einschränkungen können ein Gefühl der Hilflosigkeit erzeugen und die Lebensqualität zusätzlich vermindern [354]. Je nach Diagnoseform und Verlauf kommt es häufig zur Zunahme muskulokutaner Symptome wie Ulzerationen und Pits, Kontrakturen, aber auch Schluckbeschwerden und anderer innerer Organmanifestationen sowie Schmerzen, welche das alltägliche Leben der SSc-Erkrankten zunehmend beeinträchtigen [349].

Die durch die Krankheit SSc bedingte körperliche Einschränkung kann mit dem hierfür entwickelten Scleroderma Health Assessment Questionnaire (S-HAQ) oder dem Health Assessment Questionnaire – disability index (HAQ-DI) erfasst werden [355]. Hautverdickung ist wesentlich für die körperliche Einschränkung, und die Änderung des HAQ-DI über 12 Monate

korrelierte mit der Zunahme des mRSS in einer europäischen Kohortenstudie [355].

Um körperlichen Einschränkungen frühzeitig entgegenzuwirken, sollte die Erkrankung bereits in frühen Stadien erkannt und therapiert werden. UV-Therapie und manuelle Lymphdrainage können zur Behandlung der auf die körperliche Einschränkung einwirkenden muskulokutanen Symptome erfolgen. Auch eine gezielte Physiotherapie zeigt Verbesserungen bei körperlichen Einschränkungen [356]. Die Häufigkeit der Verordnung lag in Deutschland bei 37 % der Betroffenen, wobei am häufigsten Lymphdrainage, Physiotherapie und Wärmetherapie verordnet wurden [31]. Allerdings zeigte sich ein Rückgang der Verordnungen bei Erkrankten im DNSS-Register von 2003–2017, was belegt, wie aktuell und notwendig der Hinweis auf diese Therapiemöglichkeit ist [31]. Die Zahlen für Deutschland lagen im internationalen Vergleich dennoch im oberen Bereich. Die höchsten Verordnungen wurden mit 43 % aus Frankreich und die niedrigsten mit 17 % aus den USA berichtet [357].

Zur Unterstützung im Alltag können Hilfsmittel, wie z. B. an die Kontrakturen angepasste Medikamentenapplikatoren, Anziehhilfen, Besteck mit besonderen Griffen, zur Verfügung gestellt werden.

2.10.3 Depression

Eine verminderte Lebensqualität, körperliche Einschränkungen sowie Schmerzen wirken auf die mögliche Entwicklung einer Depression bei SSc-Erkrankten ein [346, 349]. Zudem können die Symptome der Erkrankung die Betroffenen durch äußerliche Veränderungen u.a. durch Teleangiaktasien, verkleinerte Finger- und Zehenkuppen, verminderte Mimik und Mundöffnung ebenfalls erheblich beeinflussen und in der Folge zu depressiven Symptomen führen [253, 358].

Nach bisheriger Studienlage liegt die Depressionsrate bei SSc-Betroffenen zwischen 23 und 46 %: Eine kanadische Studie ergab eine Rate möglicherweise vorliegender Depressionen von 32,1 % der SSc-Erkrankten [359]. In Italien wurde unter Verwendung des *Beck Depression Inventory* (BDI) eine mögliche Depression bei 46,2 % der Betroffenen festgestellt [259]. Eine japanische Studie mit 50 SSc-Erkrank-

ten ergab depressive Symptome bei 46 % [360]. Auch in einer deutschen Studie wurde gezeigt, dass nahezu die Hälfte der untersuchten SSc-Betroffenen unter Depressionsneigung litt [349]. Es wurden hierbei zudem signifikante Korrelationen zwischen körperlichen Einschränkungen, krankheitsbezogener Lebensqualität, subjektivem Gesundheitszustand, Depressionsneigung und Schmerzen aufgezeigt. Bei den untersuchten Betroffenen nahmen im Verlauf der Erkrankung die Depressionsneigung, Schmerzen und körperliche Einschränkungen zu und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der subjektive Gesundheitszustand ab, was darauf hindeutet, dass eine frühzeitige Erkennung der Krankheit und eine präventive interdisziplinäre Behandlung der körperlichen und psychischen Symptome erforderlich sind.

Die Detektion von depressiven Symptomen kann mittels der *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) oder dem BDI vorgenommen werden. Sollte sich hierbei ein Hinweis für eine Depression ergeben, ist eine psychologische Mitbetreuung einzuleiten. Zudem können die gut funktionierenden Selbsthilfegruppen bei der Krankheitsverarbeitung hilfreich sein.

Das Angebot psychoedukativer Programme kann ebenfalls zu einem besseren Verständnis der Erkrankung, geringerer Hilflosigkeit und Anerkennung der körperlichen Grenzen beitragen [359].

2.10.4 Fatigue und systemische Sklerose

Fatigue, definiert als eine anormale körperliche Müdigkeit, die in keinem Verhältnis zur Aktivität steht und nicht durch Ruhe gelindert wird, ist ein Symptom der SSc, das in der täglichen klinischen Praxis oft nicht angemessen bewertet wird. Die Müdigkeit betrifft mehr als die Hälfte der Erkrankten, wobei eine schwere Fatigue bei bis zu 50 % der SSc-Betroffenen vor kommt und genauso stark ausgeprägt sein kann wie bei anderen rheumatologischen Erkrankungen, wie z.B. dem SLE. Häufiger wird Fatigue fast nur bei Fibromyalgie beschrieben.

Auch wenn die Müdigkeit nicht lebensbedrohlich ist, wird sie oft von SSc-Erkrankten als das häufigste und am stärksten

beeinträchtigende Symptom angegeben. Die Müdigkeit kann die Lebensqualität wesentlich verschlechtern. Sie schränkt ebenso die Arbeitsfähigkeit im Beruf und Haushalt ein. Sie kann von Schlafstörungen, Juckreiz und Schmerzen begleitet werden und steht in Zusammenhang mit Depression. Die krankhafte Müdigkeit trat in Assoziationsstudien häufiger bei Frauen und Erkrankten mit mehreren Organsymptomen, insbesondere Lungenbeteiligung, auf.

Therapeutisch ist die Fatigue schwer zu beeinflussen. Biologika wie Tocilizumab zeigten in Studien keine Verbesserung der Symptomatik. Komplementär- und alternativmedizinische Ansätze wie Verwendung verschiedener Nahrungsergänzungsmittel, körperlich-geistige Anwendungen (wie Yoga, Meditation oder Biofeedback), akupunkturähnliche Verfahren oder transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und besonders körperliche Aktivität führten zu einer geringen Verbesserung der Müdigkeitssymptomatik. Dabei wurde z.B. 4–5 h Gehen in der Woche als eine körperliche Aktivität beschrieben, die sich positiv auf die Fatigue bei Betroffenen mit inaktiver SSc auswirkt. Verschiedene Aktivitätstrainings werden aktuell in klinischen Studien hinsichtlich ihres Effektes auf die Fatigue bei SSc-Betroffenen untersucht.

2.10.5 Supportivtherapien

Diese Empfehlungen stützen sich alleamt auf die EULAR-Empfehlungen zur nichtpharmakologischen Therapie der SSc [361].

Supportivtherapien sind integraler Bestandteil der interdisziplinären medizinischen Betreuung bei SSc und sollten frühzeitig in individuelle Behandlungskonzepte einbezogen werden. Ihr Ziel ist es, die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen zu erhalten oder zu verbessern und Arbeitsunfähigkeit vorzubeugen. Zusätzlich sollen sie den Erkrankten ein beseres Verständnis ihrer Situation ermöglichen und ihre aktive Teilnahme an der Behandlung fördern.

Neben allgemeinen physiotherapeutischen Maßnahmen gibt es auch organspezifische Ansätze wie Atemtherapie und Logopädie, die in den entsprechenden Abschnitten behandelt werden.

Physiotherapeutischer Ansatz in der Behandlung der systemischen Sklerose. Die Physiotherapie ist ein integraler Bestandteil der Behandlung bei SSc. Hauptziele der physiotherapeutischen Interventionen sind die Optimierung der Funktion und Lebensqualität der Betroffenen, die Schmerzlinderung, die Erhaltung und mögliche Verbesserung der Beweglichkeit sowie die Vermeidung potenzieller Komplikationen. Aufgrund der vielfältigen Symptome dieser systemischen Erkrankung kann es erforderlich sein, mehrere physiotherapeutische Maßnahmen gleichzeitig zu verordnen. Der chronische Charakter der SSc kann eine langfristige Anwendung von einer oder mehreren physiotherapeutischen Interventionen notwendig machen.

Manuelle Therapie (Physiotherapie).

Die manuelle Therapie (MT) trägt zur Reduktion von Beweglichkeitseinschränkungen und zur Schmerzreduktion durch versteifte und verhärtete Muskeln, Faszien und Haut bei. Die notwendige Frequenz der MT hängt von der Aktivität der Erkrankung ab. Haut, Sehnen, Muskeln und Faszien verhärten sich unter SSc chronisch und müssen regelmäßig behandelt werden.

Bewegungstherapie (Krankengymnastik bzw. Krankengymnastik am Gerät).

Bewegungstherapie trägt dazu bei, Muskelkraft und Beweglichkeit zu erhalten und Schmerzen zu reduzieren. Bewegungstherapie kann insbesondere der Prävention von Kontraktionen und dem Erhalt oder Wiederaufbau der Muskulatur dienen.

Manuelle Lymphdrainage.

Die manuelle Lymphdrainage (MLD) wird verschrieben, um Bewegungseinschränkungen, Spannungsschmerz, Schwellungen und Ödeme in den betroffenen Regionen bei Erkrankten mit SSc zu reduzieren. Besonders bei der SSc wird sie eingesetzt, um die Durchblutung und den Lymphfluss zu fördern, da Haut, Faszien und Muskeln chronisch verkleben können, was zu Schmerzen und Bewegungseinschränkungen führen kann. Die MLD kann diese Beschwerden verbessern, weshalb Langzeit- oder Dau-

Leitlinien

erverordnungen für Betroffene mit SSc zur Verfügung stehen sollten.

Für Personen mit SSc und geschwollenen Händen („puffy hands“) kann die MLD die Handfunktion verbessern. Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) untersuchte die Wirkung von 5-wöchentlichen MLD-Sitzungen im Vergleich zur üblichen Behandlung bei SSc-Betroffenen mit ödematösen Händen. Die Ergebnisse zeigten, dass die MLD die Handfunktion verbesserte, gemessen am Handbeweglichkeitsindex für Sklerodermie. Auch die Selbstwahrnehmung der Funktion der oberen Extremitäten bei SSc verbesserte sich durch die MLD, wie objektiv anhand von visuellen Analogskalen festgestellt wurde. Diese Verbesserungen blieben bis zu 9 Wochen nach der Behandlung erhalten.

Ergotherapie. Ergotherapeutische Maßnahmen unterstützen die Bewältigung alltäglicher Aufgaben und die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit und Selbstständigkeit. In der Ergotherapie lernen die Betroffenen im häuslichen sowie auch im beruflichen Alltag mit ihren durch die SSc bedingten körperlichen Einschränkungen zurechtzukommen, und es werden ihnen Hilfsmittel vorgestellt, die ihnen Alltagsaktivitäten erleichtern und Schmerzen vermindern können. Entsprechend sind Langzeitverordnungen notwendig.

Psychologische Unterstützung. Psychologische Unterstützung kann der Reduktion von Schmerz, Stress, Behinderung im Alltag und Krankheitsaktivität dienen und die Selbstwirksamkeit erhöhen. Wesentlich sind dabei die psychotherapeutische Einzeltherapie und Entspannungstechniken sowie Schmerz-, Stress- und Krankheitsbewältigungsprogramme sowohl außerhalb als auch innerhalb von Patientenschulungen, Reha- und Tageskliniken.

Atemtherapie. Atemtherapie ist von essenzieller Bedeutung, um die Lungenfunktion zu bewahren und mögliche Atemprobleme zu minimieren.

Reflektorische Atemtherapie. Die Thoraxbeweglichkeit und/oder die Funktion der Atemhilfsmuskulatur kann bei SSc eingeschränkt sein. Die reflektorische Atemtherapie kann zur Bewältigung von Atem-

beschwerden und Kräftigung der Atemhilfsmuskulatur verwendet werden, um die Effizienz der Atmung zu steigern.

Logopädie. Die Logopädie ist relevant, um Sprach-, Stimm- und Artikulationsprobleme zu behandeln. Logopädie sollte zur Verbesserung der Stimmqualität und der Lautstärke der Stimme bei Heiserkeit verordnet werden, damit die Betroffenen mit weniger Anstrengung verständlich sprechen können. Die Verkürzung des Zungenbändchens und die Mikrostomie können Artikulationsprobleme verursachen. Durch Logopädie kann die Möglichkeit der Erkrankten, sich verständlich zu äußern, verbessert werden.

Schlucktherapie. Durch gezielte Übungen können eine Behandlung der Dysphagie und eine Verbesserung des Schluckvorgangs erreicht und damit dem häufigem Verschlucken vorgebeugt werden. Dadurch kann die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme verbessert werden.

Podologie. Zur Verbesserung der Fußpflege die durch Bewegungseinschränkungen (z.B. Bücken) oder Einschränkungen der Handbeweglichkeit erschwert ist, sollte Podologie verordnet werden. Hautveränderungen an den Füßen können zu einem höheren Verletzungsrisiko führen und erfordern eine intensivere Fußpflege. Wegen Empfindungsstörungen an den Füßen (Polyneuropathien) werden kleine Wunden schlechter von den Erkrankten selbst erkannt. Auch deshalb ist eine qualifizierte medizinische Fußpflege sinnvoll.

Zur Schmerzreduktion und Verlängerung der Gehstrecke für Erkrankte mit verhärteten oder verknöcherten Sehnen unter den Füßen sollten orthopädische Einlagen verordnet werden, ebenfalls zur Schmerzreduktion bei überempfindlichen Akren.

2.10.6 Übersichtstabelle der Heilmittelverordnungen

Heilmittelverordnungen sollen ein zentraler Bestandteil der SSc-Therapie sein. Bei den individuellen Erkrankten soll sich die Verordnung an der jeweils führenden Symptomatik orientieren. Die hier empfohlenen Verordnungsmengen übersteigen (bis auf die Markierten) nicht die Höchstmenge des Heilmittelkatalogs. Langzeitver-

ordnungen sind bei M34 möglich für die Diagnosegruppen WS, EX, AT, SB1, SB2.

Bei SSc werden folgende Maßnahmen am häufigsten verordnet (Tab. 15).

2.11 Fertilität, Sexualität und Schwangerschaft bei systemischer Sklerose

Empfehlung 11.1

Die Familienplanung soll bereits zu Beginn der SSc-Therapie in das Behandlungskonzept einbezogen werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 11.2

SSc-Betroffenen im reproduktionsfähigen Alter sollen vor einer Cyclophosphamid-Therapie fertilitätsprotektive Maßnahmen angeboten werden.

↑↑, Konsens: 94 %

Empfehlung 11.3

Sexuelle Dysfunktion bei Frauen und erектile Dysfunktion bei Männern mit SSc sollten erfasst und bei Vorhandensein interdisziplinär behandelt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 11.4

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch sollte das Vorhandensein von Antiphospholipid-AK und Anti-SSA/SSB-AK in der Planung berücksichtigt werden.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 11.5

Vor einer Konzeption sollte die Krankheitsaktivität 6 bis 12 Monate unter einer Therapie stabil niedrig sein, die während der Schwangerschaft fortgesetzt werden kann.

↑, Konsens: 100 %

Empfehlung 11.6

Schwangerschaften von SSc-Patientinnen sollen als Risikoschwangerschaften eingestuft und interdisziplinär betreut werden.

↑↑, Konsens: 100 %

2.11.1 Fertilität

Nur sehr wenig Daten zur Fertilität bei Erkrankten mit SSc liegen vor. CYC hat bei der Behandlung der SSc weiterhin einen bedeutenden Stellenwert und beeinflusst die weibliche Fruchtbarkeit negativ. Inwieweit die Grunderkrankung für sich Einfluss

Tab. 15 Übersichtstabelle zur Heilmittelversorgung

Maßnahme	Diagnosegruppe	Heilmittel	Verordnungsmenge
Manuelle Therapie	WS, EX	MT, MT Doppelstunde	Bei starker Krankheitsaktivität: 3- bis 5-mal pro Woche (cave: <i>außerhalb der Zulassung</i>), bei stabiler Krankheitsaktivität: 1- bis 2-mal pro Woche, Langzeitverordnung sinnvoll
Kiefertherapie	WS	MT, MT Doppelstunde	Bei starker Krankheitsaktivität 2- bis 3-mal pro Woche, bei stabiler Krankheitsaktivität 1- bis 2-mal pro Woche, Langzeitverordnung sinnvoll
Bewegungs-therapie, Kran-kengymnastik, Krankgym-nastik am Gerät	WS, EX	KG, KG-Gerät	1- bis 2-mal pro Woche, Langzeitverordnung sinnvoll
Manuelle Lymphdrainage	LY	MLD 30, MLD 60	Bei starker Krankheitsaktivität: 3- bis 4-mal pro Woche (cave: <i>außerhalb der Zulassung</i>), bei stabiler Krankheitsaktivität: 1- bis 2-mal pro Woche, Langzeitverordnung sinnvoll (<i>Antrag notwendig</i>)
Ergotherapie	SB1, SB3	Motorisch funktionelle Behandlung, sensorisch perzeptive Behandlung	Zu Beginn der Erkrankung: 1- bis 2-mal pro Woche – Langzeitverordnung sinnvoll, im späteren Verlauf: 1-mal pro Woche (Selbstlern-effekt), Verordnung bei Bedarf
Atemtherapie, reflektorische Atemtherapie	AT	KG-Atemtherapie	1- bis 2-mal pro Woche, Langzeitverordnung bei Lungenbeteiligung und/oder Beteiligung der Interkostalmuskulatur sinnvoll
Logopädie	ST2, funktionell bedingte Erkrankungen der Stimme	Sprech- und Stimmtherapie-30, Sprech- und Stimmtherapie-45, Sprech- und Stimmtherapie-60	1- bis 2-mal pro Woche, Verordnung: bei Be-darf
Schlucktherapie	SC, krankhafte Störung des Schluckaktes, Dysphagie	Schlucktherapie-30, Schlucktherapie-45, Schlucktherapie-60	1- bis 2-mal pro Woche, Verordnung: bei Be-darf
Podologie	NF, krankhafte Schädigung am Fuß als Folge einer sensiblen oder sensomotorischen Neuropathie (primär oder sekundär) z. B. bei: Hereditärer sensibler und autonomer Neuropathie Systemischen Autoimmunerkrankungen Kollagenosen	Vorrangige Heilmittel: a) Hornhautabtragung b) Nagelbearbeitung c) Podologische Komplexbehandlung	1- bis 3-mal pro Woche, Verordnung: bei Be-darf, Langzeit bei dauerhafter Bewegungsein-schränkung sinnvoll (<i>Antrag notwendig</i>)
Paraffinbäder	EX, LY, SO4	Ergänzendes Heilmittel zu MT, MLD, CO ₂ -Bä-dern – Wärmetherapie mittels Teilbäder mit Peloid/Paraffin	Analog den Verordnungsmengen zu manuel-ler Therapie, manueller Lymphdrainage und CO ₂ -Bädern
CO ₂ -Bäder (Koh-lensäurebäder)	SO4, sekundäre periphere trophische Störungen bei Erkrankungen	Vorrangige Heilmittel: Kohlensäurebäder und Kohlensäuregasbäder (Teilbad, Vollbad)	1- bis 3-mal pro Woche

AT Atemtherapie, MT manuelle Therapie, MLD manuelle Lymphdrainage, LY Lymphabflusstörung, EX Physiotherapie der Extremitäten, SC Schlucktherapie, SB sensorische Behandlung, WS Physiotherapie der Wirbelsäule, ST Sprech-/Stimmtherapie, NF neuropathische Störung Fuß, SO sekundär periphere trophische Störungen

nimmt, ist nicht geklärt. Eine Arbeit aus Thailand zeigte eine relativ hohe Anzahl an Erkrankten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit und eine erhöhte Anzahl an vorzeitiger ovarieller Insuffizienz mit reduzierten Spiegeln für Anti-Müller-Hormon (AMH), allerdings waren hier auch einige Frau-

en mit Cyclophosphamid-Therapie einge-schlossen und eine gesunde Kontrollgruppe fehlte [362]. Steen et al. erfassten in einer Umfrage unter SSc-Erkrankten be-reits 1999 eine fast doppelt so hohe Rate an unerfülltem Kinderwunsch im Vergleich zu Gesunden [363]. Eine chinesische Arbeit

fand keine erhöhte Rate an Unfruchtbar-keit in einer Umfrage [364]. Eine Arbeit zu AMH-Werten junger deutscher SSc-Betroffener im Vergleich zu einer altersglei-chigen, gesunden Kontrollgruppe bestätigte die signifikant reduzierte ovariale Reserve [365].

Der Einfluss der Medikation und der Grunderkrankung auf die Fertilität bei Männern ist noch weniger untersucht. Hier steht meist die erektilen Störung (s. Kapitel Sexualität) mehr im Vordergrund. Dennoch gibt es ein paar wenige Daten auch zu Männern, welche eine erhöhte Rate an primärem Hypogonadismus zeigten [4].

SSc-Betroffene im reproduktionsfähigen Alter sollen vor einer geplanten gonadotoxischen Therapie (CYC-Monotherapie oder im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation) über den negativen Einfluss aufgeklärt werden und entsprechenden fertilitätsverhaltenden Maßnahmen zugeführt werden [366–369] bzw. eine Beratung an einem entsprechenden Zentrum erhalten. Hier existieren Empfehlungen zur Indikation und Durchführung, auch für die SSc [370]. Außerdem sollten bei der Auswahl der Therapie auch das Alter und der prospektive Kinderwunsch berücksichtigt werden.

2.11.2 Sexualität

Viele Aspekte der SSc können sich auf die sexuelle Funktion auswirken. Zusätzlich zu den Krankheitsmanifestationen und Komorbiditäten, die auch bei anderen rheumatisch entzündlichen Erkrankungen auftreten – wie Fatigue, Arthralgien oder Depressionen –, haben bei der SSc spezifische Manifestationen wie Sklerodaktylie, Mikrostomie, Gelenkkontrakturen oder Vaginalsklerose einen erheblichen Einfluss auf Sexualität und Körperbild. Beeinträchtigung der Sexualität führt meist zu erheblichem Leidensdruck und reduzierter Lebensqualität.

In den meisten Studien zur sexuellen Dysfunktion bei Frauen wird der sehr ausführliche und auf körperliche Funktionen fokussierte *Female Sexual Function Index* (FSFI) verwendet. Studien bei Männern konzentrieren sich meist auf die erektilen Funktion, die vor allem durch den *International Index for Erectile Function (IIEF)-Fragebogen abgefragt wird*. Beide Fragebögen erfassen in keiner Weise alle Aspekte der weiblichen oder männlichen Sexualität. Beim Qualisex-Fragebogen handelt es sich um einen kürzeren Fragebogen mit weniger intimen Fragen zum Einfluss der jeweiligen Krankheit auf die sexuelle Funktion, auf das allgemeine Wohlbefinden

der Erkrankten bzw. auf ihre Partnerschaft. Dieser wurde ursprünglich für Patientinnen mit rheumatoider Arthritis in Frankreich validiert und in einer Studie bei deutschen SSc-Erkrankten verwendet [371]. Hier zeigte sich ein negativer Einfluss der SSc (und des systemischen Lupus erythematoses) auf die Sexualität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Auch wenn der Qualisex nicht in dieser Patientengruppe validiert ist, stellt er doch eine Option dar, das schambesetzte Thema Sexualität in der täglichen Praxis zu erfassen. Die Fragen des Qualisex sind dabei nicht geschlechtsspezifisch.

Die Prävalenz der sexuellen Dysfunktion bei Frauen mit SSc variiert mit 32–90 % von Studie zu Studie erheblich, was vor allem an der unterschiedlichen Patientenselektion in verschiedenen Ländern und zum anderen an den unterschiedlichen Definitionen liegt [372, 373]. Für die Prävalenz der erektilen Dysfunktion gilt Ähnliches, die von Studie zu Studie zwischen 50 und 80 % schwankt [374, 375].

Die Studien, in denen die Prävalenzen von weiblicher sexueller Dysfunktion oder erektiler Dysfunktion mit der Normalbevölkerung verglichen werden, lassen den Schluss zu, dass Sexualität durch die Erkrankung erheblich beeinträchtigt wird. Obwohl sexuelle Störungen bei SSc-Erkrankten häufig und stark mit Depressivität vergesellschaftet ist, wird dieses Thema relativ selten mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten besprochen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie zur sexuellen Dysfunktion bei deutschen Frauen mit SSc war der Prozentsatz der Frauen, die jemals sexuelle Fragen mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin besprochen hatten, gering (9,6 %), obwohl mehr als die Hälfte der Betroffenen der Meinung waren, dass Sexualität im Zusammenhang mit ihrer Krankheit relevant sei, und mehr als ein Drittel der Erkrankten den Wunsch äußerte, Sexualität mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin intensiver oder überhaupt zu besprechen (37,3 %) [371]. In der Studie zur erektilen Dysfunktion bei deutschen Männern mit SSc hatte die Hälfte diese Beeinträchtigung, aber nur ein Viertel suchte deswegen ärztlichen Rat [374].

Der „unmet need“, dass SSc-Betroffene ihre sexuellen Beschwerden nicht ausreichend äußern können, wird auch durch

Aussagen von Selbsthilfegruppen unterstrichen. Um diese Versorgungslücke zu schließen, sollte bei Frauen und Männern mit SSc ein Screening für sexuelle Dysfunktion durchgeführt werden.

2.11.3 Therapie der sexuellen Dysfunktion

Es existieren nur wenige Studien zur Therapie von sexueller Beeinträchtigung bei SSc-Erkrankten. Diese sind meistens von geringer methodischer Güte [376].

- Bei Frauen haben sich Phosphodiesterase-Inhibitoren gegen sexuelle Dysfunktion nicht bewährt.
- Dagegen profitieren sie von Patienteninformation und aerobem Ausdauertraining.
- Gleitmittel sowie gezielte Physiotherapieprogramme (mit Beckenbodentraining und gezielter Therapie limitierender muskuloskeletaler Beschwerden) haben sich bei Frauen als nützlich erweisen [377].
- Die Empfehlung von Dehnübungen und Wärmeapplikation unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr entspricht Expertenmeinungen.
- Zur Behandlung von erektiler Dysfunktion sollte man sich an den urologischen Leitlinien orientieren [378]. Zu beachten ist dabei, dass kurz wirksame Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDEi) bei Männern mit erektiler Dysfunktion als Bedarfsmedikation meist nicht zum Erfolg führen, da nicht nur eine vaskuläre Störung, sondern auch eine Fibrosierung der Tunica albuginea vorliegen kann. Lang wirksame PDEi könnten in der regelmäßigen Anwendung einen gewissen, wenn auch geringen Effekt haben. Intrakavernöse Prostaglandin-Injektionen (SCAT) oder mechanische Erektionsprothesen spielen daher bei SSc-Erkrankten eine größere Rolle. Diese Methoden müssen unbedingt in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Urologie etabliert werden [379].

2.11.4 Schwangerschaft bei SSc

Einfluss der Schwangerschaft auf die Krankheitsaktivität

Die Erkrankungsaktivität einer SSc scheint durch eine Schwangerschaft wenig beeinflusst zu werden, aber die Erkrankung geht mit

einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen einher.

Die Datenlage zum Verlauf von Schwangerschaften bei Patientinnen mit SSc ist begrenzt, auch fehlen validierte Scores, um die Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft objektiv zu messen. Insgesamt geht man davon aus, dass die Erkrankungsaktivität nicht relevant durch eine Schwangerschaft beeinflusst wird [380–382]. Eine prospektive Studie deutet auf ein möglicherweise erhöhtes Schubrisiko bei Frauen mit Anti-Scl-70-Antikörpern und kurzer Krankheitsdauer (< 3 bis 4 Jahre) hin [383].

Ein Raynaud-Phänomen verbessert sich häufig vorübergehend durch die veränderte Hämodynamik [383]. Arthralgien, Myalgien und Reflux nehmen in ähnlichem Umfang wie bei Nicht-SSc-Schwangeren zu und sind damit nicht zwangsläufig Ausdruck von Krankheitsaktivität.

Eine renale Krise scheint v.a. bei Patientinnen mit früher dcSSc vorzukommen, jedoch insgesamt nicht häufiger als außerhalb einer Schwangerschaft [384]. Die Abgrenzung von einer Präekklampsie kann schwierig sein, jedoch durch gynäkologische Diagnostik unterstützt werden. Wenn eine aktive renale Krise in einer Schwangerschaft vorliegt, soll trotz des potenziellen Risikos einer Fetopathie (v.a. Oligohydramnion, fetale Nierenfunktionseinschränkung) rasch ein ACE-Inhibitor begonnen werden, da in diesem Fall das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Mutter und Kind bei unbehandelter Erkrankung überwiegen [385].

Schwangerschaftskomplikationen. Gegenüber der Normalbevölkerung weist die Studienlage bei SSc-Schwangerschaften zusammengefasst auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten, intrauterine Wachstumsrestriktion, niedriges Geburtsgewicht und hypertensive Schwangerschaftskomplikationen hin [364, 380–384].

Die Betreuung sollte rheumatologische und gynäkologische Expertise sowie weitere Spezialgebiete je nach Organbeteiligung umfassen. Schwangerschaften bei Patientinnen mit SSc sollen mit den behandelnden Rheumatologinnen/Rheumatologen gemeinsam geplant werden. Bestandteil der Planung sollen ein individuelles Assessment maternaler und

fetaler Risiken sein. Hierfür spielen die Krankheitsaktivität und -schwere (v.a. Organbeteiligung) sowie Komorbiditäten eine Rolle. Gegebenenfalls notwendige Therapieanpassungen und deren Konsequenzen für die Krankheitskontrolle sollen evaluiert werden. Im Falle schwerer Organmanifestationen sollte erwogen werden, eine Schwangerschaft zu verschieben oder von einer Schwangerschaft gänzlich Abstand zu nehmen.

Lediglich eine retrospektive Auswertung hat den Einfluss einer präkonzeptionellen Beratung bei SSc-Patientinnen auf die Schwangerschaftsverläufe untersucht. Hierin verliefen Schwangerschaften, die bei stabilisierter SSc stattfanden, vor allem hinsichtlich der Schubrate in der Schwangerschaft günstiger [386]. Trotz methodischer Schwächen der Arbeit wird dieses Vorgehen auch durch die Erfahrungen aus anderen rheumatischen Erkrankungen gestützt.

Um eine adäquate Risikobeurteilung vornehmen zu können, sollte ein aktuelles Organscreening vorliegen (v.a. hinsichtlich PAH und ILD). Neben den für die SSc typischen Autoantikörpern finden sich bei den Patientinnen auch Anti-Ro/SSA-Antikörper mit einer Prävalenz zwischen 12 und 37% [387, 388], dabei besteht zwischen dcSSc und lcSSc vermutlich kein Unterschied. Daher soll vor einer Schwangerschaft nach diesen Antikörpern gescreent werden und im Falle eines Nachweises das Risiko von 1–2% für einen AV-Block des Feten berücksichtigt werden. In diesem Fall empfehlen sich eine Aufklärung der Patientin über das Risiko sowie eine regelmäßige Kontrolle, in der Regel etwa zweiwöchentlich, der fetalen Herzfrequenz zwischen der 16. und 28. SSW. Als Übertragung aus der PATCH-Studie [389], die eine Risikoreduktion durch HCQ für das Wiederauftreten eines AV-Blocks bei SSA-positiven Müttern zeigen konnte, sollte die Einnahme von HCQ ab Konzeptionsversuch für die Dauer der Schwangerschaft erwogen werden.

Für das Vorkommen von Antiphospholipidantikörpern (aPL) bei Patientinnen mit SSc gelangt eine Metaanalyse zu einer Prävalenz von ca. 14% [390], wobei die Angaben der Primärliteratur sehr heterogen (0–57%) ausfallen. Auch nach aPL soll vor einer Schwangerschaft gescreent werden und bei Vorhandensein gemäß den gel-

tenden Leitlinien [385, 391] vorgegangen werden.

Die Medikation soll hinsichtlich ihrer Kompatibilität mit einer Schwangerschaft geprüft werden, hierzu können die Leitlinien von EULAR, ACR und der britischen Fachgesellschaft zurate gezogen werden [385, 392, 393]. Gegeneinander abzuwagen ist jeweils das Risiko einer unkontrollierten Erkrankung gegen das Risiko einer Exposition des Ungeborenen.

Bei vorhandener PAH sind die maternale und fetale Mortalität weiterhin deutlich erhöht (bis 33% bzw. 11–13%) [394, 395]. Zurzeit lautet die Empfehlung der European Society of Cardiology/European Respiratory Society daher für Patientinnen mit PAH, eine Schwangerschaft zu vermeiden [396]. Frauen sollten bei Diagnose einer PAH hierüber aufgeklärt werden. Im Falle einer eingetretenen Schwangerschaft sollten die Risiken sowie die Möglichkeit eines elektiven Schwangerschaftsabbruchs diskutiert werden. Bei fortgeföhrter Schwangerschaft ist eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung essenziell. Andere Konstellationen, in denen Abbraten von einer Schwangerschaft bzw. ein Abbruch erwogen werden sollte, sind eine deutlich eingeschränkte pulmonale oder kardiale Funktion.

Auch postpartal sollte regelmäßiges Monitoring erfolgen und ein Wiederbeginn von pausierter Medikation evaluiert werden. Mehrere Untersuchungen berichten über das postpartale Auftreten von Beschwerden, in einer Metaanalyse betraf dies 10,5% der Patientinnen [381]. Auch schwere Manifestationen (pulmonalarterielle Hypertonie, renale Krise) sowie eine Eklampsie können sich postpartal erstmanifestieren [383]. Ein Raynaud-Syndrom kehrt nach der Gravidität in der Regel wieder auf das präkonzeptionelle Vorniveau zurück [380, 381]. Vor diesem Hintergrund sollten Basistherapeutika und Vasodilatatoren unter Berücksichtigung der Kompatibilität mit dem Stillen wieder begonnen werden.

2.12 Stammzelltransplantation und andere zelluläre Therapien

Empfehlung 12.1

Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSCT) stellt bei der progressiven SSc mit Haut- und Lungenbeteiligung eine etablierte und effektive Therapie für frühe und/oder rapid progressive Verläufe dar. Eine Diskussion dieser Therapieoption sollte bei entsprechender Risikokonstellation möglichst früh erfolgen.

↑, Konsens: 94 %

Empfehlung 12.2

Eine autologe Stammzelltransplantation soll nur an Zentren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden.

↑↑, Konsens: 100 %

Die aHSCT wird bei SSc seit > 20 Jahren eingesetzt. Mittlerweile zeigen 3 RCT die Überlegenheit in Bezug auf ereignisfreies und Gesamtüberleben gegenüber einer 6- bis 12-monatigen CYC-Pulstherapie [144, 146, 147]. Zusätzlich folgte eine prospektive, nicht randomisierte Arbeit mit einer weniger kardiotoxischen Konditionierungstherapie [397]. Auch eine größere nichtinterventionelle, prospektive Arbeit zeigte die Effektivität der Therapie [398]. Die bisherigen Studien zeigten zudem eine signifikante Überlegenheit auch in Bezug auf *Patient reported outcomes* (PROs), Verbesserung der Hautmanifestationen und der Lunge [144, 146, 147, 397, 398]. Außerdem konnten Blank et al. aus dem Register des Deutschen Netzwerk Sklerodermie (DNSS) zeigen, dass SSc-Betroffene mit einem gewissen Risikoprofil (hier wurden männliches Geschlecht, dcSSc und der Nachweis von Anti-Scl70-Antikörpern herangezogen) ein besseres Langzeitüberleben aufwiesen, wenn sie eine aHSCT erhielten, als wenn sie mit konventioneller Systemtherapie behandelt wurden; bei einer Beobachtungsdauer > 10 Jahren [399].

Somit zählt die aHSCT mittlerweile zu den Standardtherapien bei Erkrankten mit einer progressiven Verlaufsform mit früher Organmanifestation. Aufgrund der Evidenzlage wird die SSc auch in aktuellen Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) als Stan-

dardindikation zur aHSCT gewertet (www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_auto_Kap2.6_Autoimmunerkrankungen.pdf).

Die aHSCT ist aufgrund der Intensität der sog. Konditionierungstherapie mit einer relevanten therapieassoziierten Mortalität (TRM) verbunden. Diese TRM liegt bei den bisherigen Studien zwischen 6 und 12 % [144, 146, 147, 397, 398]. Die TRM ist hierbei gegenüber der krankheitsassoziierten Mortalität abzuwägen.

Das Progressions- und Mortalitätsrisiko durch die Erkrankung lässt sich teilweise mithilfe verschiedener Publikationen und insbesondere mithilfe des *SCOPE Scores* erfassen. Allerdings fließen hier auch etliche Parameter mit ein, welche für eine aHSCT als Kontraindikation gelten [18, 400–402].

Als Risikofaktoren für einen frühen Progress und hohe Mortalität gelten unter anderem [18, 400, 402]:

- Alter < 40 Jahre bei Erstdiagnose,
- diffus kutane Verlaufsform,
- männliches Geschlecht,
- Scl-70- und RNA-POL-III-AK-Nachweis,
- frühe Kontrakturen,
- anhaltende CRP-Erhöhung,
- aktive, rezidivierende digitale Ulzerationen,
- frühe Lungen- und/oder Herzbeteiligung.

Aktuell gilt ein SSc-Erkrankter als geeignet, wenn bei früher Erkrankung (< 6 Jahre ab den ersten Non-RP-Symptomen) aufgrund der SSc eine Lebenserwartung von ≤ 50 % in 5 Jahren zu erwarten ist und/oder eine Progression trotz adäquater Behandlung vorliegt und auf der anderen Seite die Ausschlusskriterien für die aHSCT, welche von der EBMT vorgeschlagen wurden, nicht vorliegen. Bei der Auswahl der geeigneten Erkrankten muss das steigende Risiko der Therapie durch Zunahme der Organschädigung und des Alters der Erkrankten berücksichtigt werden [145, 401, 403].

Progression wird meist definiert als:

- Verschlechterung um ≥ 25 % Zunahme im mRSS und/oder
- ≥ 10 % Verlust in der FVC oder DLCO SB in der Lungenfunktion und/oder

- eine neue Organmanifestation an Lunge, Herz oder Niere verursacht durch die SSc,
- trotz adäquater Therapie (ausreichende Dosierung und Länge).

Bezüglich der Frage, welche immunsuppressive Vortherapien am geeignetsten sind und damit gefordert werden sollten, kann keine Empfehlung abgegeben werden, da Studien zu Therapiesequenzen fehlen. Nachdem bei ausgesuchten SSc-Erkrankten in den 3 RCT zumindest eine Überlegenheit gegenüber CYC gezeigt wurde, erscheint die zwingende Notwendigkeit einer CYC-Vortherapie nicht mehr gegeben. Inwieweit Alternativen wie MMF, MTX, TCZ oder RTX zum Einsatz gekommen sein sollten, ist individuell zu entscheiden. Außerhalb von Studien sollte die Entscheidung zur aHSCT immer eine individuelle sein und auch Vortherapien und sonstige Einflussgrößen mitberücksichtigen [404]. Um irreversiblen Schaden zu vermeiden, ist es sinnvoll bei aggressiven Verlaufformen den Entscheidungsprozess nicht durch allzu viele (auch experimentelle) Therapieversuche zu verzögern.

Vor einer autologen Stammzelltransplantation soll eine kardiopulmonale Evaluation zur Risikoabschätzung erfolgen. Die Autoimmune Working Group der European Society for Blood and Marrow Transplantation (ADWP EBMT) empfiehlt vor aHSCT bei SSc eine kardiopulmonale Evaluation [404], da fortgeschrittene Lungenbeteiligung und Herzbeteiligung mit einer erhöhten therapiebedingten Mortalität vergesellschaftet sind [405]. Eine ausführliche Evaluation mit teils aufwendigen Verfahren ist dabei erforderlich, weil einzelne Untersuchungen (z. B. die Echokardiographie) das Ausmaß und die prognostische Relevanz der Organbeteiligung unterschätzen können. Als zusätzlicher Biomarker ist der hochsensitive Troponin-Wert anzuraten, weil er mit dem Ausmaß der kardialen Inflammation oder des kardialen Schadens korreliert und einen unabhängigen prognostischen Risikofaktor darstellt [406]. Als alternativer oder zusätzlicher Test für die kardiopulmonale Belastung ist mittlerweile die Spiroergometrie in Kombination mit einem Belastungs-EKG etabliert und wird in analogen Situationen in pneu-

Abkürzungen		Abkürzungen (Fortsetzung)		Abkürzungen (Fortsetzung)	
6-MWT	6-Minuten-Gehstest	DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V.	MLD	Manuelle Lymphdrainage
ABA	Abatacept	DIP	Distale Interphalangealgelenke	MMF	Mycophenolat-Mofetil
ACA	Antizentromerantikörper	DLco	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid	mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	DLQI	Dermatology Life Quality Index	MPO	Myeloperoxidase
ACR	American College of Rheumatology	DMARD	Disease modifying antirheumatic drugs	mRSS	Modifizierter Rodnan Skin Score
ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains	DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie e.V.	MRT	Magnetresonanztomographie
ADWP	Autoimmune disease working party	DSA	Digitale Subtraktionsangiographie	MSC	Mesenchymale Stammzellen
aHSCT	Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation	DU	Digitale Ulzera	MSK	Muskuloskeletal
AK	Antikörper	EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation	MT	Manuelle Therapie
AMH	Anti-Müller-Hormon	ED	Erektile Dysfunktion	MTX	Methotrexat
ANA	Antinukleäre Antikörper	EKG	Elektrokardiogramm	MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper	EN	Enteral nutrition	NERD	Nichterosive Refluxkrankheit
ANV	Akutes Nierenversagen	EoE	Eosinophile Ösophagitis	NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatisika
aPL	Antiphospholipidantikörper	ERA	Endothelinrezeptorantagonist	NSIP	Nichtspezifische interstitielle Pneumonie
ARB	Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker	ERS	European Respiratory Society	ODS	Obstruktives Defäkationssyndrom
AT	Angiotensin	ESC	European Society of Cardiology	ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block	ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie	ONS	Oral nutritional supplements
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	OP	Organisierende Pneumonie
AZA	Azathioprin	EuroQOL	Euro Quality of Life Index	PAH	Pulmonalerarterielle Hypertonie
BD	Bilanzierte Diäten	EUSTAR	European Scleroderma Trial and Research Group	pAVK	Peripher arterielle Verschlusskrankheit
BDI	Beck Depression Inventar	EX	Extremitäten	PCR	Polymerasekettenreaktion
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	FMT	Fäkaler Mikrobiomtransfer	PDE5	Phosphodiesterase-5
CAR T	Chimäre-Antigen-Rezeptor-T-Zellen	FSFI	Female Sexual Function Index	PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
CD	Cluster of Differentiation	FVC	Forcierte Vitalkapazität	PDS	Postprandial distress syndrome
CDAI	Clinical Disease Activity Index	GAVE	Gastrale antrale vaskuläre Ektasie	PH	Pulmonale Hypertonie
CENP-B-AK	Antizentromerantikörper	GC	Glukokortikosteroide	Pm-Scl-AK	Polymyositis/Sklerodermie-Antikörper
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale	GCSI	Gastroparesis Cardinal Symptom Index	PN	Parenteral nutrition
CFU	Colony Factor Unit	GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung	PPI	Protonenpumpeninhibitor
CKB	Kalziumkanalblocker	GES	Gastric Electrical Stimulator	ppm	Parts per million
CMD	Kraniomandibuläre Dysfunktion	GI	Gastrointestinaltrakt	PRO	Patient reported outcomes
CO2	Kohlendioxid	GUESS	Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System	RA	Rheumatoide Arthritis
COX	Cyclooxygenase	h.p.	Helicobacter pylori	RCS	Raynaud's Condition Score
CSA	Ciclosporin A	HAQ-DL	Health Assessment Questionnaire – disability index	RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
CT	Computertomographie	HCQ	Hydroxychloroquin	RHK	Rechtsherzkatheter
CYC	Cyclophosphamid	HR	Hazard Ratio	RNP	Ribonukleoprotein
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutzelltransplantation	HRM	Hochauflösende Ösophagusmanometrie	RP	Raynaud-Phänomen
DAS	Disease Activity Score	HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom	RTX	Rituximab
DBP	Diastolischer Blutdruck	i.v.	Intravenös	SBP	Systolischer Blutdruck
Dc	Diffus-kutan	Ig	Immunglobulin	SF36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.	IEF	International Index for Erectile Function	sHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie e.V.	IL	Interleukin	SCAT	Intrakavernöse Prostaglandininjektionen
DGFN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	ILD	Interstitielle Lungenerkrankung	ScI70	Anti-Topoisomerase-I-AK
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.	JAKi	Januskinaseinhibitor	SDF	Sexuelle Dysfunktion
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauftorschung e.V.	KHK	Koronare Herzkrankheit	SIBO	Bakterielle Überbesiedlung
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	Lc	Limitierte kutane	SNS	Sakralnervenstimulation
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und klinische Immunologie e.V.	LCT	Langketige Triglyceride	SpA	Spondyloarthritis
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.	LTX	Lungentransplantation	sRC	Scleroderma renal crisis (renale Krise bei SSc)
		LY	Lymphdrainage	SSc	Systemische Sklerose
		MAP	Mittlerer arterieller Druck	SSc-pH1	Primäre SSc-Herbzbeiligung
		MASEI	Madrid Enthesitis Index	SSH	Sklerodermie Selbsthilfe e.V.
		MCP	Metakarpophalangealgelenk	SNRI	Serotonin-Norepinephrin-Reuptake-Inhibitoren
		mg	Milligramm	SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
		MHISS	Mouth handicap in systemic sclerosis	STARR	Staplerunterstützte transanale Rektumresektion
				STC	Slow-Transit-Obstipation

Abkürzungen (Fortsetzung)

TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TCZ	Tocilizumab
TNFi	Tumornekrosefaktorinhibitoren
TRM	Therapieassoziierte Mortalität
TPP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UIP	Usual interstitial pneumonia
US	Ultraschall
UV	Ultraviolet
VAS	Visuelle Analogskala
WS	Wirbelsäule

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jörg C. Henes

Medizinische Klinik II (Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie), Universitätsklinik Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10, 72070 Tübingen, Deutschland
joerg.henes@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Norbert Blank

Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Deutschland
Norbert.Blank@med.uni-heidelberg.de

mologischen Leitlinien empfohlen [407]. Sie erlaubt die Beurteilung, ob und wie stark die Belastbarkeit kardial und/oder pulmonal limitiert ist.

Bei Progress der SSc nach aHSCT sollte eine Therapie gemäß den Empfehlungen dieser Leitlinie je nach proredienter Manifestation wie bei nicht transplantierten Betroffenen erwogen werden. Es existiert kaum Evidenz zur immunsuppressiven Therapie bei Progress nach autologer HSCT. Diese bezieht sich lediglich auf Fallserien. Erfahrungsgemäß können weniger intensive Therapieoptionen und selbst Substanzen, die sich vor Transplantation als ineffektiv erwiesen haben, zu einem Ansprechen führen.

Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-Therapien, mesenchymale Stammzellen (MSC), bispezifische Antikörpertherapien und allogene HSCTs sollten bei SSc nur im Rahmen von Studien appliziert werden [145]. Es existieren bislang keine Daten, die einen Einsatz außerhalb von Studien oder individuellen Heilversuchen rechtfertigen.

Anhang

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden (Tab. 16).

Leitlinienkoordination: Blank, Norbert
Leitlinie: Leitlinie Sklerodermie

Registernummer: 060-014

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Siehe □ Tab. 16 im Anhang.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

- Haase I, Ohrndorf S, Baraliakos X, Feist E, Hoyer B, Kiltz U et al (2022) Guidelines "Gender-neutral language in the German Society for Rheumatology (DGRe e.V.)". Z Rheumatol 81(9):778–779
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y et al (2017) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 76(8):1327–1339
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al (2019) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 380(26):2518–2528
- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M et al (2020) Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 8(10):963–974
- Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Colic J, Santiago T et al (2024) EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. Ann Rheum Dis
- Andreasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M (2014) Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. Ann Rheum Dis 73(10):1788–1792
- Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C, Mogensen M, Engelhart M, Torp-Pedersen C et al (2018) Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: a nationwide cohort study. BMC Rheumatol 2:36
- Schinke S, Riemekasten G (2019) Systemic sclerosis. Internist 60(12):1251–1269

Tab. 16 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Beraterin und/oder Gutachterin	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*in-Honorar	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*Inneninteressen (Patent, Urheberreinrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufigkeit bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Arndt, Swantje	Nein	Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Ich bin im Vorstand der Sklerodermie Selbsthilfe e. V., einem gemeinnützigen Verein, im Vorstand tätig. Die Arbeit ist ehrenamtlich, ich bekomme kein Geld. Wissenschaftliche Tätigkeit: Ich bin im Vorstand tätig. Schwerpunkte: Ansprechpartnerin für wissenschaftliche Studien, wenn z.B. Studienteilnehmer gesucht werden. Teilnahme an Kongressen als Patientenvertreterin, EULAR, DGRI Kongress. Organisation und Moderation von Veranstaltungen, z.B. Online-Fazitengymnastikkurse. Neugestaltung des Designs vom Mitgliedermagazin, Logo etc. Sklerodermie Magazin (Mitgliedermagazin)	COI: keine, Konsequenzen: keine
Dr. med. Berger, Melanie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Marburger Bund, DGP, DGIN, DGM	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. med. Blank, Norbert	Novartis Pharma, Sobi-Pharma	Novartis Pharma, Sobi Pharma, Boehringer Ingelheim, EUUSA Pharma	Roche Pharma	Nein	Novartis	Nein	Mitglied: DGRh, Mitglied: DNSS, Wissenschaftliche Tätigkeit: autoinflammatorische Syndrome, Amyloidose, Vaskulitiden, Kollagenosen, Vorsitz und Organisation im Sklerodermie-Netzwerk DNSS, Klinische Tätigkeit: gesamte Rheumatologie und Schwerpunkte, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Studentenausbildung, Vorlesungen, praktische Kurse, wissenschaftliche Vorträge, Kongressberichte, Persönliche Beziehung: nein	COI: gering, geprägt durch Prof. Dr. P. Heizer, Frau Prof. Dr. E. Märker-Hermann, Frau A. Grimm, Konsequenzen: Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Kapiteln 6 und 7
PDDr. med. Czihal, Michael	/	/	Roche, Bayer, LEO Pharma, MedKom Akademie/MedUpdate GmbH/Münchener Akademie für Ärztliche Fortbildung, Bayer, Daiichi Sankyo	/	/	/	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Großgefäßvaskulitis, periphere arterielle Verschlusskrankheit, venöse Thromboembolie, Klinische Tätigkeit: Großgefäßvaskulitis, periphere arterielle Verschlusskrankheit, venöse Thromboembolie, Gefäßmalformationen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung; / Persönliche Beziehung: /	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. med. Distler, Jörg	ARXX	AstraZeneca	AbiVie	Active Biotech	Boehringer Ingelheim	Nein	Galapagos, GSK, Inventiva, Janssen, Novartis, Pfizer, UCB, GSK, Cantaria, CSL Behring, Kiniksa, RedX, 4D Science, FibroCure	COI: stark, Konsequenz: nicht stimmberechtigt bei der DELPHI-Umfrage, nicht stimmberechtigt bei der Konsensuskonferenz zu Kap. 1–15, Mitarbeit bei den Empfehlungen und der Langversion in nicht führender Stellung

Tab. 16 (Fortsetzung)		Tätigkeiten als Berater in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*in-nenschaft	Forschungs-haben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*Inneninteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Ein-stufung bzgl. der Relevanz Konsequenz
Prof. Dr. Erbel, Christian	Bayer, Optimed		Pfizer	Optimed, Pfizer, Bristol-Meyers Squibb, Daichi Sankyo, BDH, Balt Ger-many, Bayer & -Medica, PCI Summit, Sanofi, Leo, Boston, Abbott, B. Braun, INARI, Phillips, Plusme-dica, Novaris Pharma GmbH, Plusmedica, Seminarkongress Inter-swemedizin, W.L. Gore, Boston, FOMF, INARI	Abbott	Intensivmedizin-kongress	Mitglied: DGA – Vorsitz AG Chronische Venenverschlüsse, Mitglied: DGK – AG Angiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Peripheral Arterial Disease; Claudication (Effpac) EudraCT Nr. 2014-003569-58, AMG PI 04/2016-02/2020 Deep vein thrombosis or pulmonary embolism (Re-Cover) NCT02596230 NIS PI 07/2016-2019, Post-thrombotic syndrome (SOS) NCT02942394 NIS PI 10/2016-2019, PAVK (limbo) EudraCT Nr. 2015-002071-13, MPG PI 11/2016-07/2019, PAVK (Eminent) NCT02921230 MPG PI Since 02/2017, Renal artery steno-sis (Formula PTX) NCT 01052316 MPG SI 2017-2018, PAVK (Levant II) NCT 01628159 Sonstige Studie PI 2017-2019, PAVK (allo-APZ2+PAOD-II-01) EudraCT Nr.: 2017-000235-14, AMG PI 01/2018-2019 PAVK (RECORD) NCT03448029 NIS - Register PI Since 05/2019 pAVK (Xata) NCT03146275 NIS PI 01/2019-2021, PAVK (The Heidelberg RFR Trial) DRKS00002213 IIT-Studie PI 05/2020-2021, Postthrombotic Syndrome (ARNA) ARNA 2019-001722-12, AMG PI Since 08/2020, DVT (P-MAX) NCT03116750, Sonstige Studie PI Since 10/2020, Dyslipidämie (San-torini) NCT04271280 Sonstige Studie PI 10/2020-2022, Dyslipidämie (Milos) DRKS00024153 Sonstige Studie PI Since 04/2021, pAVK (SIRONA) CIV 20-11-035172 MPG PI Since 04/2021, Symptomatic obstruction of the femoral vein or iliac vein (BYVY-PMCF) DRKS00024063 Sonstige Studie PI Since 08/2021, Wissenschaftliche Tätigkeit:PAVK CLI (Ultrasound) NCT04631848 Sonstige Studie PI Since 09/2021, PAVK (VSX 20-03) NCT04907240 Sonstige Studie PI Since 11/2021, pAVK (ByCross) NCT05110079 Sonstige Studie PI Since 12/2021, PAVK (Signa-ture) NCT04971772 Sonstige Studie PI Since 2022, PAVK (LIMES) NCT04772300 MPG PI Since 05/2022, LAE (FLASH) EU DAMED-Nr. CIV 21-09-037757 Registerstudie, MPG PI Since 03/2022, Klinische Tätigkeit: Leitung Angiologie, Klinische Tätigkeit: Leitung interventionelle Phlebologie Persönliche Beziehung: Meine Frau arbeitet bei Boehringer Ingelheim in der Klinischen Forschung	COI: keine, Konsequenzen: keine	
Prof. Dr.-med. Frieling, Thomas	keine			Falk Foundation, Medizinisches Forum, Forum Medizinische Fortbildung, Promedia MEDICE Animateil Pittner GmbH Co.KG, ABOCA Group SpA	Nur wissen-schaftliche Publikationen, s. PubMed	COMET-Studie Hannover, Re-konvaleszenten-Plasma bei COVID-19, ColoPredict-Studie Bochum	Nein	Mitglied: DGVS, BDI, Gastro-Liga, DGMM, Wissenschaftliche Tätigkeit Neurogastroenterolo-gie, Gastroenterologie, Innere Medizin, Gastroenterolo-gie, Neurogastroenterologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung; keine, Persönliche Beziehung:	COI: keine, Konsequenzen: keine
Univ.-Prof. Dr.-med. Günther, Claudia		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG	Novartis Pharma GmbH	Carl Gustav Carus Management GmbH	GlaxoSmithKline GmbH	Amgen GmbH, Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gAAöR, Carl Gustav Carus Management GmbH, Carl Gustav Carus Management GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH Co. KG, dsai e.V.	Mitglied: DNSS, Wissenschaftliche Tätigkeit: EUSTAR	COI: keine, Konsequenzen: keine	

Tab. 16 (Fortsetzung)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*in- rennschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*Inneninteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Ein- stufung bzgl. der Relevanz Konsequenz
Dr. Haase, Isabell	Boehringer Ingelheim, Medac, Medac	Nein	Medac Fachverband Rheumatologische Fachassistentin e. V., Lilly, Franziskus-Hospital Wuppertal, Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH, Boehringer Ingelheim, Fachverband Rheumatologische Fachassistentin e. V., Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e. V., Novartis, GSK, Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e. V., Freunde und Förderer der Berliner Charité e. V., Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e. V., Astrazeneca, Galapagos, Medac UCB, Abilye, UCB, AIM Group international, Rheumazentrum Erlangen e. V., Janssen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied DGRh seit 01/2023, zuvor stellvertretende Sprecherin der AG Junge Rheumatologie der DGRh 2021 – 2023. Mitglied: Vertretung der AG Junge Rheumatologie im Büro des Jungen Internisten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen, Kollagenosen (v.a. systemischer Lupus), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kurs Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen, Lupus-Kurs, jeweils Rheumatologische Fortbildungskademie	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. med. Herzer, Peter	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. Hunzemann, Nicolas	Boehringer	Boehringer	Boehringer, Johnson GSK	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DNSS e. V. Wissenschaftliche Tätigkeit: chron. entzündliche Erkrankungen der Haut inkl. Sklerodermie, Klinische Tätigkeit: chronisch entzündliche Erkrankungen der Haut inkl. Sklerodermie	COI: keine, Konsequenzen: keine

Tab. 16 (Fortsetzung)	Tätigkeit als Beraterin und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenchaft	Forschungs-/haben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*Inneninteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufigung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Univ.-Prof. Dr. med. dent. Jackowski, Jochen	keine	AKOPOM (Arbeitskreis für Oralpathologie und Oralmedizin); Beirat Arbeitsgemeinschaft Zahmmedizin für Menschen mit Behinderungen oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf (AG ZMB); Beirat für die Seltenen Erkrankungen, Vertreter der BZÄK u. der KBV bei NAMSE e.V. Wissenschaftsbeirat in der Gesellschaft zur Förderung der Oralgesundheit e.V. (OralGesundheit inklusiv), Münster	Zahnärztekammer Nordrhein	Nein	HAGER MEISINGER GmbH; keine, Dentalratio, Lehrstuhl für Didaktik und Bildungsforschung im Gesundheitswesen, IuWH; Fachanwältin für Medizinrecht	Keine	Mitglied: 1. AGOKI (Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie), 2. AGZMB (Arbeitsgemeinschaft Zahmmedizin für Menschen mit Behinderungen oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf); Funktion: Beirat im Bereich Seltenen Erkrankungen, 3. AKOPOM (Arbeitskreis für Oralpathologie und Oralmedizin). Funktion: Beirat im Vorstand, 4. DOSAG: Deutsch-Ostschweizerischer Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs, 5. DGZMK (Deutsche Gesellschaft für Zahntechnik), 6. IAZA (Interdisziplinärer Arbeitskreis für Zahnaesthetik), 7. DGI (Deutsche Gesellschaft für Implantologie), 8. BDIZ (Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa e.V.), 9. DGEUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin), 10. DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie), 11. Vertreter der DGZMK der BZÄK und der KBV bei NAMSE e.V., 12. ROMSE e.V. (Register für Orofaziale Manifestationen bei Menschen mit Seltenen Erkrankungen), Funktion: 1. Vorsitzender, 13. Mitglied im Fortbildungsteil der Zahnärztekammer Nordrhein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hanisch, M., Benz, K., Kleinheinz, J. und Jackowski, J., „Development of a database to record orofacial manifestations in people with rare diseases, A status report from the ROMSE recording of orofacial manifestations in people with rare diseases“ database, Br. J. Oral Maxillofac. Surg. (2017), https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.02.003 ; Jackowski, J., Benz, K., Syndromale Erkrankungen und Implantologie, Implantologie 2017;25(3):271–283; J. Jackowski, A.M. Schmidt-Westhausen, F.P. Strietzel, Aktuelle Konzepte in der Diagnostik und Therapie von oropharyngealen Aphthen und aphthoiden Läsionen, Current Concepts in the Diagnosis and Treatment of Oropharyngeal Recurrent Aphthous Ulcers and Aphthous-Like Lesions, Int. Orthod. Kiefeorthop. 2018; 50:1–6; Jackowski, J., Strietzel, F.P., Altenburg, A., Beck, J., Hullmann, M., Kallinich, T., Kötter, L., Laubert, A., Schmidt-Westhausen, A.M., Weichert, W., Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen, Der junge Zahnarzt 02/2018 3/42–45; Kohlmann Benz, Jochen. Fibrodysplasia Osificans Progressiva. Trismus als Folgeerscheinung einer Erkranktheit, zm 108 Nr. 16/03/2018, (1), 52–54; Hanisch, M., Hoffmann, T., Bonner, L., Hanisch, L., Benz, K., Kleinheinz, J., Jackowski, J. Rare diseases with Periodontal Manifestations, International Journal of Environmental Research and Public Health 2019, 16, 867; https://doi.org/10.3390/ijerph16050867 ; Hanisch, M., Hanisch, J., Kleinheinz, J., Danesh, G., Benz, K., Jackowski, J. Orthodontically-Relevant Manifestations in People with Rare Diseases, Medical Principles and Practice 2019; Feb 4; https://doi.org/10.1159/000497437 ; Benz, K., Hahn, P., Lücke, T., Lücke, K., Hanisch, M., Jackowski, J., A systematic review of oral and craniofacial findings in patients with Fabry disease and Pompe disease, BJOMS; status 11/03/2019; accepted Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2019 Aug 9; pii: S0266-4356(19)30188. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.07.018 ; Strietzel, F.P., Schmidt-Westhausen, A.M., Neumann, K., Reichart, P., Jackowski, J. Implants in patients with oral manifestations of autoimmune or mucocutaneous diseases – A systematic review, Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019 Mar 1;24(2):e217–e230. https://doi.org/10.14317/moredral.22786 ; Benz, K., Jackowski, J. Erstkontakt und strategisches Vorgehen bei Patienten mit seltener Erkrankung Zahmmedizin up2date 2019; 13(3): 255–270 https://doi.org/10.1055/a-0643-122 ; Jackowski, J., Benz, K., Das Kalotgan bei der Sklerodermie Jubiläumsmitteilung 30-Jahre 1989–2019 Sklerodema Liga e.V. S. 12–15 (und weiter in peer-reviewed journals mit If im Zeitraum von 2019–2023 mit der Thematik Rare Diseases), Korbinian Benz, Christine Baulig, Stephanie Knipschild, Frank Peter Strietzel, Nicolas Hutzelmann und Jochen Jackowski Prevalence of Oral Maxillofacial Disorders in patients with Systemic Sclerosis – a systematic Review, Int. J. Environ. Res. Public Health 2012;18, 5238; https://doi.org/10.3390/ijerph18105238 ; Jochen Jackowski, Frank Peter Strietzel, Nicolas Hutzelmann, Parwana Parwani, Angelika Jackowski und Korbinian Benz, Dental Implants in patients suffering from systemic sclerosis: a retrospective analysis of clinical outcomes in a case series with 24 patients, International Journal of Implant Dentistry (2021);1:18. https://doi.org/10.1186/s40729-021-00398-9 ; J. Jackowski, F.P. Strietzel, K. Benz, Dental Implants in 18 Patients with Systemic Sclerodema: A Retrospective Radiographic Analysis Over a 5-Year Period with Focus on Marginal Bone Loss, Accepted for Publication in IOIM (The International Journal of Oral Maxillofacial Implants) 6th paper in 38(7) Nov/Dec 2023,	

Tab. 16 (Fortsetzung)

	Tätigkeit als Beraterin und/oder Gutachterin*	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*in-menschaft	Forschungs-vorhaben/-Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*Inneninteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstuftung bzgl. der Relevanz Konsequenz
Prof. Dr. med. Köttner, Ina	Amgen, Boehringer Ingelheim, Novartis, Sobi, Takeda						Klinische Tätigkeit: Zahärztliche Chirurgie, dentale Implantologie, Augmentationsverfahren, Orale Medizin, Diagnostik und Oralchirurgische Therapie bei Menschen mit seltenen Erkrankungen, Diagnostik und Therapie von medizinisch komplizierten Patienten, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DfK Kurs Baustein 13 „Oralpathologie, Zahärztekammer Nordrhein“ (in 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024); Curriculum Oralchirurgie am Philipp-Pflaum Institut der Zahärztekammer Berlin, 20.09.2024; Patienten mit besonderem Behandlungsbedarf, 02.11.2024 Systemerkrankungen mit oralchirurgischer Relevanz, 2. Bochumer Symposium: Seltene Erkrankungen oder Kindesmissbildung: Eine knifflige Differentialdiagnostik, Veranstalter: A-Zentrum des Centrums für Seltene Erkrankungen Rhr. (CeSER), Veranstaltungsort: Virtuelle Veranstaltung Mittwoch, 01.09.2021, 15.00 – 18.00 Uhr, Samstag, 11.05.2019, 09.30 – 15.30 Uhr, SYMPOSIUM Seltene Erkrankungen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich aus interdisziplinärer Sicht, 12. EUREGIO - 11. Bone Management - Symposium, Samstag, 01.04.2017, Gemeinsame Fortbildung der Abteilung für Zahärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Veranstalter: Witten/Herdecker und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Uniklinik, RWTH Aachen, 14. April 2018, 9.00 Uhr bis 16.00 Uhr, St.-Josef-Hospital (Hörsaalzentrum), Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, 16. EUREGIO - 14. Bone Management – Symposium Samstag, 06.04.2019, Der digitale Workflow: Moderscheinung oder unverzichtbar?, Gemeinsame Fortbildung der Abteilung für Zahärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Universität Witten/Herdecker und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Uniklinik, RWTH Aachen, Wissenschaftliche Leitung des Wieslinger Bone Management Symposiums am 18.11.2023 an der UW/H, Wissenschaftliche Leitung des Wieslinger Bone Management Symposiums am 16.11.2024 an der UW/H, Persönliche Bezeichnung: keine	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. med. Marker-Hermann, Elisabeth	Nein	Friseurius Karbi, Boehringer Ingelheim	AbbVie, BMS, Pfizer, Medac, Janssen, Lilly, MSD	Amgen, Boehringer Ingelheim, Pfizer	EUSAPHA/Am	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie/Berat. Ab 09/22 Vorstand, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft deutscher Rheumazentren, Mitglied: International Society for Behcet's disease/Berat. Mitglied: Rheumatologische Fortbildungsaademie/Wiss. Kuratorium, Mitglied: Verband Rheumatologische Akutkliniken/Vorstandsmitglied, Mitglied: Rheumastiftung/Vorstandsmitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Behcet-Syndrom, Wissenschaftliche Systemsklerose, Wissenschaftliche Tätigkeit: autoinflammatorische Erkrankungen, insbesondere adulte Still Syndrom und CAPS, FMF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Auge und Rheuma, Klinische Tätigkeit: Klinische Rheumatologie, Schwerpunkt Vaskulitiden und Kolagenen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung, Lehre am UKE/Rheumatologie	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. med. Müller-Ladner, Ulf	Nein	Medac, Roche, Chugai, Boehringer Ingelheim	MedUpdate, Boehringer Ingelheim, Pfizer	Dtsch Med Wschr, DER INTERNIST	Nein	Nein	Mitglied: Dtsch Ges für Innere Medizin (Mitglied Ausschuss), Mitglied: Dtsch Ges für Rheumatologie (Mitglied Berat.), Mitglied: Dtsch Ges für Nephrologie (Mitglied), Mitglied: Wäther-Siegenthaler Gesellschaft für Forschritte in der Inneren Medizin (Präsidentiumsmitglied), Mitglied: Dtsch Gesellschaft für Immunologie, Mitglied: Dtsch Vereinigung Morbus Bechterew Selbsthilfegemeinschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fortbildungsbeiträge in Zeitschriften zu Psoriasisarthritis, Spondyloarthritiden, enteropathischer Spondyloarthritis, Rheuma und Niere, Klinische Tätigkeit: Rheuma und Niere, Spondyloarthritis, Vasculitis, rheumatoide Arthritis, Kolagenen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung, Studentenunterricht Rheumatologie an den Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken	COI: keine, Konsequenzen: keine
Oeschger, Michael	Nein	Boehringer Ingelheim		Medac Roche, Chugai, Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Mitglied: DGRh, DGIM, AAI, ACR, BD, DGF, DNS, EUSTAR, DGBT, Myositis-Society, Wissenschaftliche Tätigkeit: molekulare Rheumatologie, rheumatoide Arthritis, Kolagenosen, Klinische Tätigkeit: komplexe interstitielle Rheumatologie	COI: keine, Konsequenzen: keine
						Nein	Mitglied: Vorsitzender der Sklerodermie Selbsthilfe e.V.	COI: keine, Konsequenzen: keine

Tab. 16 (Fortsetzung)	Tätigkeit als Beraterin und/oder Gutachterin	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*in-menschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*Inneninteressen (Patent, Urheber*innenecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Ein-stufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Prasse, Antje	Boehringer Ingelheim, Roche Pharma, Novartis, Amgen	WATL, ERNLung, WASOG, ERS, DGIM	Nein	Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, AdAlta, Alentis, Novartis, Aithera	Nein	Mitglied: Beratendes Mitglied der Lungenfibrose e.V., Mitglied: Beratendes Mitglied der Deutsche Sarkoidose-Vereinigung e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenerkrankungen, Sarkoidose und andere interstitielle Lungenerkrankungen, Klinische Tätigkeit: Lungenerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung; Organisation von mehreren Fortbildungen zu ILDs/Jahr: Rheuma-ILD Masterclass, ILD-Akademie, HRCT-Workshop, Vorsitzende der Programmkommission der DGP	SSc-ILD, COI: gering; hohe Beträge an Drittmitteleinfluss aus der Pharmaindustrie, Konsequenz: Mitarbeit in nicht führenden Stellung am Kapitel SSC-ILD, Teilnahme an Delphi-Abstimmung, Teilnahme an Konsens-Abstimmung	
Prof. Dr. med. Riemekasten, Gabriele	Boehringer Ingelheim Beraterin	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nein	COI: keine, Konsequenzen: keine	COI: nicht angegeben, Konsequenz: Ausschluss von der Leitliniengruppe
Prof. Dr. Rosenkranz, Stephan	Nein	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Mitglied: European Vasculitis Society, Wissenschaftliche Tätigkeit: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (systematische Literaturrecherche für internationale Leitlinie), Großgefäß/Vaskulitiden (leiterführender Autor nationale Leitlinie), Klinische Tätigkeit: ANCA-assoziierte Vaskulitiden, Großgefäß/Vaskulitiden	COI: keine, Konsequenzen: keine
Dr. Schirmer, Jan	Nein	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nein	Mitglied: Vorstand (Schriftführer) im Deutschen Netzwerk Systemische Sklerodermie, Mitglied: normale Mitgliedschaft DGRh, Wissenschaftliche Tätigkeit: autologe SCT bei SSc, Klinische Tätigkeit: docile, als Oberarzt gesamte ambulante und stationäre Rheumatologie und klinische Immunologie ab	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. Schmalzring, Marc	AbbVie, Medac, AbbVie	GSK, onkowissen.de, Boehringer, EUA, Novartis, SOBI, GSK, Galapagos, Janssen, FomF, onkowissen.de, Amgen, onkowissen.de, Janssen, Chugai, AbbVie, Boehringer, AbbVie	Gilead, Janssen, Janssen, Onkowissen.de, Janssen, Ärztl. Kreisverband SW, Chugai, Rheumazentrum ERH, Rheumakademie, Janssen, Boehringer, FomF, onkowissen.de, Janssen, Chugai, Rheumazentrum ERH, BMS, Astrazeneca, Janssen, Lilly, Gilead, BMS, Rheumakademie, Novartis, onkowissen.de, Ärztl. Kreisverband SW, Onkowissen.de, BMS, Janssen, Chugai, Chugai, AbbVie, Chugai, BMS, Lilly, Celgene, Lilly, AbbVie, Lilly, Chugai, Novartis, FomF, Rotes Kreuz KH Bremen	Nein	Uni Erlangen, Lilly, Novartis, Novartis, Lilly, Novartis, AbbVie, Novartis	Nein		

Tab. 16 (Fortsetzung)

	Tätigkeit als Beraterin und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innen-tenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*Inneninteressen (Patent, Urheber*innenecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufigkeit bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Schneider, Matthias	Lilly, EIHOM	Lilly, GSK, Gilthead, AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Novartis, Alexion, Janssen-Cilag, Galapagos, Vifor (MSD), Chugai, Otsuka, UCB	Pfizer, Chugai, Gilead, Rheumakademie, GSK, Janssen-Cilag, Streamedup, ECM Expo, FomF, Rheumazentrum Ruhrgebiet, BMS, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gustav-Carus Dresden	Nein	GSK, AstraZeneca	Nein	Mitglied: Sprecher der Kommission Leitlinien der DGRh, Mitglied: Boardmember von ERN ReConnect, Wissenschaftliche Tätigkeit SLA, Digitalisierung, T21; Qualitätsicherung, Klinische Tätigkeit: Rheumatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Rheumatologie	COI: keine, Konsequenzen: keine
Dr. med. Schumacher, Falk	Nein	Novartis	Novartis, Sandoz	Sanofi, Amgen, Galapagos	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenvänderungen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. Weigner, Stefan M.	Nein	Novartis	Vorträge für Bayer Vital GmbH, AbbVie, Novartis, AstraZeneca, Rheuma Update, Streamed up, Vifor, CSL Behring, Nephrologische Arbeitskreis Saar-Pfalz-Mosel e. V., AbbVie, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, Chugai, CSL Behring, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lilly, Medac MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi Hexal, Solbi, Takeda, JCB, Viatris, Saarländer*isch-Pfälzische Internistengemeinschaft (SPIG)	Novartis	Novartis, AbbVie, Amgen, Galapagos, AstraZeneca, Travers Therapeutics, Joline GmbH	Nein	Mitglied: DGRh Mitglied, Mitglied: DGfN, Mitglied: DGAI (aktuell Präsidentin), Mitglied: Saar-Pfalz-Vorstand (Saarländer*isch-Pfälzische Internisten Gesellschaft e.V.) Vorstandsmitglied (Schatzmeister), Mitglied: Nephrologischer Arbeitskreis Saar-Pfalz-Mosel e. V., 1. Vorsitzender, Mitglied: ERA-EDTA (Nephrologie) Mitglied, Mitglied: Deutsche Hochdruckliga, Mitglied: Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenbehandlung bei hereditären Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Nephrologie, Rheumatologie, klinische Immunologie, primäre Immundefekte, Angiologie, Endokrinologie, Diabetologie, Hypertensivologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: jährliches wissenschaftliches und Pflegesymposium des Nephrologischen Arbeitskreises Saar-Pfalz-Mosel e. V., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jährliches Tier Symposium Rheumatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jahreskongress der Saarländer*isch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft Mainz Campus der Universitätsklinik Mainz	COI: keine, Konsequenzen: keine
Prof. Dr. med. Wom, Margitta	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Mylan Germany GmbH/Mice GmbH/Viatris, Allergopharma GmbH Co. KG, Amgen, Almirall, AstraZeneca GmbH/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH/Natiris, Genzyme Europe B. R., AG, Amgen GmbH, GSK, Lilly Deutschland GmbH/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/Genzyme Europe B. B., AstraZeneca GmbH/Genzyme Europe B. B., Leo Pharma, DBV Technologies S. A., Kymab Limited	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Novartis AG, Mylan Germany GmbH/Mice GmbH/Viatris, Allergopharma GmbH Co. KG, Amgen, Almirall, AstraZeneca GmbH/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH/Natiris, Genzyme Europe B. R., AstraZeneca GmbH/Genzyme Europe B. B., Leo Pharma, DBV Technologies S. A., Kymab Limited	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Novartis AG, Mylan Germany GmbH/Mice GmbH/Viatris, Allergopharma GmbH Co. KG, Novartis AG, Amgen GmbH, GSK, Lilly Deutschland GmbH/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/Genzyme Europe B. R., AstraZeneca GmbH/Genzyme Europe B. B., Leo Pharma, DBV Technologies S. A., Kymab Limited	Nein	Leo Pharma A/S, Eli Lilly, Sanofi Aventis, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Pfizer Pharma GmbH	Kein	Mitglied: BGD, Mitglied: DDG, Mitglied: DGAI (aktuell Präsidentin), Mitglied: EAACI, Mitglied: Vorsitzende von NORAE, V und NABB e. V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Anaphylaxie-Register, Hautzündungen, klinische Tätigkeit: Allergologie und Autoimmunerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitarbeiter Programmkomitee DGAK/EAACI, Persönliche Beziehung: nein	COI: keine, Konsequenzen: keine

9. Assassi S, Mayes MD (2013) What does global gene expression profiling tell us about the pathogenesis of systemic sclerosis? *Curr Opin Rheumatol* 25(6):686–691
10. Huchala EMC, Bruni C (2019) EULAR Textbook on Systemic Sclerosis, 2. Aufl.
11. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abramowicz M, Boire G et al (2008) Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 58(12):3902–3912
12. Bellando-Randone S, Del Galdo F, Lepri G, Minier T, Huscher D, Furst DE et al (2021) Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year analysis of the European Scleroderma Trial and Research group multicentre, longitudinal registry study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS). *Lancet Rheumatol* 3(12):e834–e843
13. Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C, Hunzelmann N, Gentz E, Krieg T et al (2009) Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations—an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (D NSS) Register. *Rheumatology* 48(1):70–73
14. vanden Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 65(11):2737–2747
15. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E et al (2016) Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS ONE* 11(10):e0163894
16. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M et al (2019) Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 200(10):1258–1266
17. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D et al (2011) Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 63(11):3522–3530
18. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A et al (2017) Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76(11):1897–1905
19. Rodnan GP, Lipinski E, Lukstick J (1979) Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 22(2):130–140
20. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L et al (2017) Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2(1):11–18
21. Hunzelmann N, Gentz E, Krieg T, Meurer M, Melchers I, Moinzadeh P et al (2008) Organ-specific diagnosis in patients with systemic sclerosis: Recommendations of the German Network for Systemic Sclerosis (D NSS). *Z Rheumatol* 67(4):334–337–40
22. Mouthon L, Bussone G, Berezne A, Noel LH, Guillemin L (2014) Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 41(6):1040–1048
23. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S et al (2001) A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 44(6):1351–1358
24. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB (1996) Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 35(4):364–372
25. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE et al (2006) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354(25):2655–2666
26. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC et al (2016) Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 4(9):708–719
27. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y et al (2022) Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESRIES): open-label extension of a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 4(8):e546–e555
28. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP et al (2023) Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 11(1):45–54
29. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME et al (2016) Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 387(10038):2630–2640
30. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G et al (2022) Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Early Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: Open-Label Extension of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 205(6):674–684
31. Belz D, Moinzadeh P, Riemekasten G, Henes J, Muller-Ladner U, Blank N et al (2020) Large Variability of Frequency and Type of Physical Therapy in Patients in the German Network for Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res* 72(8):1041–1048
32. Bongi SM, Del Rosso A, Galluccio F, Sigismondi F, Miniati I, Conforti ML et al (2009) Efficacy of connective tissue massage and Mc Mennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 28(10):1167–1173
33. Filippetti M, Cazzolelli L, Zamboni F, Ferrari P, Caimmi C, Smania N et al (2020) Effect of a tailored home-based exercise program in patients with systemic sclerosis: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* 30(9):1675–1684
34. Murphy SL, Barber MW, Homer K, Dodge C, Cutler GR, Khanna D (2018) Occupational Therapy Treatment to Improve Upper Extremity Function in Individuals with Early Systemic Sclerosis: A Pilot Study. *Arthritis Care Res* 70(11):1653–1660
35. Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW (2015) Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photobiol Immunol Photomed* 31(6):289–295
36. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, Von Kobyletzki G, Freitag M et al (2004) Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 50(5):740–747
37. Cribier B, Faradj T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E (1995) Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 191(1):25–31
38. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H et al (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 54(5):793–799
39. Poole JL, Mendelson C, Skipper B, Khanna D (2014) Taking charge of systemic sclerosis: a pilot study to assess the effectiveness of an internet self-management program. *Arthritis Care Res* 66(5):778–782
40. Uras C, Mastroeni S, Tabolli S, Masini C, Pallotta S, Teofoli P et al (2019) A comparison between two educational methods in the rehabilitation of the microstomia in systemic sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 33(11):1747–1756
41. Valenzuela A, Chung L (2015) Calcinosis: pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol* 27(7):542–548
42. Robert L, Kiss N, Medvecz M, Kurol E, Sardy M, Hidvegi B (2020) Epidemiology and Treatment of Calcinosis Cutis: 13 Years of Experience. *Indian J Dermatol* 65(2):105–111
43. Trainau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C et al (2020) Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 82(2):317–325
44. von Hodenberg C, Neufeld M, Wohlrab J, Meyer D, Ehrchen J, Sunderkötter C (2020) *J Dtsch Dermatol Ges* 18(10):1181–1183
45. Gauffenig A, Ratsimbazafy V, Ostertag A, Linglart A, Bourrat E, Leroy C et al (2023) Effectiveness of topical sodium thiosulfate for ectopic calcifications and ossifications. Results of the CATSS-O study. *Semin Arthritis Rheum* 63:152306
46. Merlino G, Germano S, Carlucci S (2013) Surgical management of digital calcinosis in CREST syndrome. *Aesthetic Plast Surg* 37(6):1214–1219
47. Manohara R, Breusch SJ (2016) Assessment and Surgical Treatment of Calcinosis of the Shoulder Associated with CREST Syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2016:9759182
48. Belch J, Carlizza A, Carpenter PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC et al (2017) ESVM guidelines—the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *VASA* 46(6):413–423
49. Klein-Weigel P, Sander O, Reinhold S, Nielitz J, Steindl J, Richter J (2021) Raynaud's Phenomenon: A Vascular Acrosyndrome That Requires Long-Term Care. *Dtsch Ärztebl Int* 118:273–280
50. Herrick AL (2019) Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 4(2):89–101
51. Spencer-Green G (1998) Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 158(6):595–600
52. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M et al (2012) Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 41(6):789–800
53. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP et al (2012) Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 71(8):1355–1360

54. van Leeuwen NM, Ciaffi J, Liem SIE, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK (2021) Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology* 60(8):3646–3655
55. Sandqvist G, Wollmer P, Scheja A, Wildt M, Hesselstrand R (2018) Raynaud's phenomenon and its impact on activities in daily life during one year of follow-up in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 47(3):206–209
56. Chikura B, Moore T, Manning J, Vail A, Herrick AL (2010) Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *J Rheumatol* 37(4):783–786
57. Park JH, Sung YK, Bae SC, Song SY, Seo HS, Jun JB (2009) Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 29(9):1081–1086
58. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, Silver RM (2002) Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 29(1):102–106
59. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P et al (2002) Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 46(9):2410–2420
60. vanden Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 72(11):1747–1755
61. Hasseli-Fräbel R, Hermann W, Sander O, Triantafyllias K (2022) Nailfold capillaroscopy—Principles and clinical application. *Z Rheumatol* 81(4):313–322
62. Klein-Weigel PF, Sunderkötter C, Sander O (2016) Nailfold capillaroscopy microscopy—an interdisciplinary appraisal. *Vasa* 45(5):353–364
63. Smith V, Ickinger C, Hysa E, Snow M, Frech T, Sulli A et al (2023) Nailfold capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 101849:
64. Bissell LA, Abignano G, Emery P, Del Galdo F, Buch MH (2016) Absence of Scleroderma pattern at nail fold capillaroscopy valuable in the exclusion of Scleroderma in unselected patients with Raynaud's Phenomenon. *BMC Musculoskelet Disord* 17(1):342
65. Khimdas S, Harding S, Bonner A, Zummer B, Baron M, Pope J (2011) Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res* 63(1):142–149
66. Tieb KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY et al (2009) Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclerodermie). *J Rheumatol* 36(7):1470–1476
67. Ennis H, Vail A, Wragg E, Taylor A, Moore T, Murray A et al (2013) A prospective study of systemic sclerosis-related digital ulcers: prevalence, location, and functional impact. *Scand J Rheumatol* 42(6):483–486
68. Witz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemeckasten G, Hachulla E, Distler O et al (2016) Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 75(7):1285–1292
69. Lambova S, Batalov A, Sapundzhiev L, Müller-Ladner U (2013) Digital Ulcers in Systemic Sclerosis—Frequency, Subtype Distribution and Clinical Outcome. *Curr Rheumatol Rev* 9(4):268–273
70. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S et al (2010) Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology* 49(7):1374–1382
71. Lüders S, Friedrich S, Ohrndorf S, Glimm AM, Burmester GR, Riemeckasten G et al (2017) Detection of severe digital vasculopathy in systemic sclerosis by colour Doppler sonography is associated with digital ulcers. *Rheumatology* 56(11):1865–1873
72. Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, Droitcourt C, Cazalets C, de Carlan M et al (2017) Vascular Evaluation of the Hand by Power Doppler Ultrasoundography and New Predictive Markers of Ischemic Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Results of a Prospective Pilot Study. *Arthritis Care Res* 69(4):543–551
73. Pauling JD, Hackett N, Guida A, Merkel PA (2020) Performance of laser-derived imaging for assessing digital perfusion in clinical trials of systemic sclerosis-related digital vasculopathy: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 50(5):1114–1130
74. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C (2012) Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res* 64(2):295–297
75. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C (2013) Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Baillieres Clin Rheumatol* 32(5):623–627
76. Guerra MG, Rodrigues M, Águeda A, Rodrigues J, Marona J, Violante A et al (2023) Osteolysis in Systemic Sclerosis: A Scoping Review. *J Rheumatol* 50(7):863–872
77. Cozzi F, Tiso F, Lopatriello S, Ciprian L, Sfriso P, Berto P et al (2010) The social costs of digital ulcer management in sclerodema patients: an observational Italian pilot study. *Joint Bone Spine* 77(1):83–84
78. Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, Rosenberg D, Cornelisse P et al (2016) Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis* 75(10):1770–1776
79. Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, Kreuter A, Weiner SM (2012) Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatology* 51(4):735–742
80. Hsieh MC, Chen HH, Chou TY, Su TW, Lin CL, Kao CH (2021) Association between systemic sclerosis and peripheral arterial disease: a nationwide observation retrospective claim records cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 11(9):e48149
81. Yen TH, Chen YW, Hsieh TY, Chen YM, Huang WN, Chen YH et al (2023) The risk of major adverse cardiovascular events in patients with systemic sclerosis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology*
82. Butt SA, Jeppesen JL, Torp-Pedersen C, Sam F, Gislason GH, Jacobsen S et al (2019) Cardiovascular Manifestations of Systemic Sclerosis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J AHA* 8(17):e13405
83. Arhuidese I, Malas M, Obeid T, Massada K, Khaled A, Alzahrani A et al (2016) Outcomes after open infrapopliteal bypass in patients with scleroderma. *J Vasc Surg* 64(1):117–123
84. Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, Kimura H, Fukayama M, Miyata T (2009) Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg* 49(4):918–923
85. Hasegawa M, Nagai Y, Tamura A, Ishikawa O (2006) Arteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 155(6):1159–1164
86. Zweifler AJ, Trinkaus P (1984) Occlusive digital artery disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 77(6):995–1001
87. Hughes M, Wilkinson J, Moore T, Manning J, New P, Dinsdale G et al (2016) Thermographic Abnormalities are Associated with Future Digital Ulcers and Death in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 43(8):1519–1522
88. Zhang W, Xu JR, Lu Q, Ye S, Liu XS (2011) High-resolution magnetic resonance angiography of digital arteries in SSc patients on 3 Tesla: preliminary study. *Rheumatology* 50(9):1712–1719
89. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al (2018) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 39(9):763–816
90. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjorn Ghogomu E, Wells GA et al (2017) Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12):Cd467
91. Ingegnoli F, Schioppo T, Allanore Y, Caporali R, Colaci M, Distler O et al (2019) Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus. *Semin Arthritis Rheum* 48(4):686–693
92. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G et al (2000) Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998(2):Cd953
93. Tosi S, Marchesoni A, Messina K, Bellintani C, Sironi G, Faravelli C (1987) Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res* 13(1):37–42
94. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E et al (1999) Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 42(12):2646–2655
95. Russell IJ, Lessard JA (1985) Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study. *J Rheumatol* 12(1):94–98
96. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M (1984) A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol* 120(3):329–331
97. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G et al (2000) Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998(2):Cd956
98. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpenter PH, Caglayan E, Cracowski JL (2013) Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* 72(10):1696–1699
99. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J (2013) Meta-analysis of healing and prevention of digital

- ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 65(9):1460–1471
100. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R et al (2010) Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology* 49(12):2420–2428
101. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P et al (2016) Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 75(6):1009–1015
102. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Del Papa N, Maglione W et al (2004) Comparison between iloprost and alprostadiol in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 33(4):253–256
103. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G et al (2000) Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD953
104. Franks AG Jr. (1982) Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet* 1(8263):76–77
105. Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, Sicco LK, Franks AG Jr. (2018) A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 78(6):1110–1118.e3
106. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpenter P et al (2011) Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 70(1):32–38
107. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G et al (2017) The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 69(8):1661–1669
108. Senet P, Maillard H, Diot E, Lazareth I, Blaise S, Arnault JP et al (2023) Efficacy and Safety of Botulinum Toxin in Adults with Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 75(3):459–467
109. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al (2009) EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 68(5):620–628
110. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y et al (2017) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76(8):1327–1339
111. Garaíman A, Steigmiller K, Gebhard C, Mihai C, Dobrota R, Bruni C et al (2023) Use of platelet inhibitors for digital ulcers related to systemic sclerosis: EUSTAR study on derivation and validation of the DU-VASC model. *Rheumatology* 62(SI):SI91–SI100
112. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M (2008) Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 35(9):1801–1808
113. Sadik HY, Moore TL, Vail A, Murray A, Anderson M, Blann A et al (2010) Lack of effect of 8 weeks atorvastatin on microvascular endothelial function in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 49(5):990–996
114. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI et al (2001) Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 40(9):1038–1043
115. Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, Alessandri E, Sulli A (2019) Aminaphthone Efficacy in Primary and Secondary Raynaud's Phenomenon: A Feasibility Study. *Front Pharmacol* 10:293
116. Rosato E, Borghese F, Pisari S, Salsano F (2009) The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clin Rheumatol* 28(12):1379–1384
117. de Souza RB, Macedo AR, Kuruma KA, Macedo PA, Borges CT (2009) Pentoxyphylline in association with vitamin E reduces cutaneous fibrosis in systemic sclerosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 28(10):1207–1212
118. Negrini S, Spanò F, Penza E, Rollando D, Indiveri F, Filaci G et al (2016) Efficacy of cilostazol for the treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Med* 16(3):407–412
119. Ahijón-Lana M, Baragaño-Ordóñez E, Veiga-Cabello R, de la Cruz-Tapidor C, Carreira PE (2022) Treatment of Raynaud phenomenon and ischemic ulcers associated to systemic sclerosis with hyperbaric oxygen. *Reumatol Clin* 18(4):246–248
120. Suliman YA, Campochiaro C, Hughes M, Schoonnes JW, Giuggioli D, Moinzadeh P et al (2023) Surgical management of digital ulcers in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 63:152266
121. Herrick AL, Philobos M (2023) Pharmacological management of digital ulcers in systemic sclerosis—what is new? *Expert Opin Pharmacother* 24(10):1159–1170
122. Del Papa N, Di Luca G, Andracco R, Zaccara E, Maglione W, Pignataro F et al (2019) Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study. *Arthritis Res Ther* 21(1):7
123. Daumas A, Magalon J, Jouve E, Casanova D, Philandrianos C, Abellan Lopez M et al (2022) Adipose tissue-derived stromal vascular fraction for treating hands of patients with systemic sclerosis: a multicentre randomized trial Autologous AD-SVF versus placebo in systemic sclerosis. *Rheumatology* 61(5):1936–1947
124. Khanna D, Caldron P, Martin RW, Kafaja S, Spiera R, Shahouri S et al (2022) Adipose-Derived Regenerative Cell Transplantation for the Treatment of Hand Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 74(8):1399–1408
125. Cao Y, Kan H, Ma X, Zhang Y, Huang J, Long X (2023) Autologous fat or adipose-derived stem cell grafting in systemic sclerosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 41(8):1659–1669
126. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM (2022) Systemic sclerosis in adults. Part II: management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 87(5):957–978
127. Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, Jacob J, Egashira R, Moser J et al (2020) Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur Respir J* 56(1)
128. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P et al (2002) Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165(12):1581–1586
129. Doyle TJ, Dellaria PF (2017) Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest* 152(6):1283–1295
130. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P (2019) Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 11:257–273
131. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA et al (2008) Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 134(3):601–605
132. Goh NS, Veeraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP et al (2007) Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 56(6):2005–2012
133. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, Fletcher S, Cerri S, Dimitrov B et al (2018) "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 18(1):103
134. Kreuter M, Behr J, Bonella F, Costabel U, Gerber A, Hamer OW et al (2023) Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases. *Pneumologie* 77(5):269–302
135. Denton CP, Khanna D (2017) Systemic sclerosis. *Lancet* 390(10103):1685–1699
136. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S et al (2015) Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 67(12):3256–3261
137. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brumborg C, Airo P, Ananieva LP et al (2021) Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 80(2):219–227
138. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggar R et al (2023) Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res* 24(1):6
139. Latsi PI, Wells AU (2003) Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 15(6):748–755
140. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA (2000) Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 132(12):947–954
141. Alex G, Shanoj KC, Varghese DR, Sageer BAS, Reji R, Shenoy PD (2023) Co prescription of anti-acid therapy reduces the bioavailability of mycophenolate mofetil in systemic sclerosis patients: A crossover trial. *Semin Arthritis Rheum* 63:152270
142. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P et al (2023) Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 61(6)
143. Keret S, Henig I, Zuckerman T, Kaly L, Shouval A, Awisat A et al (2024) Outcomes in progressive systemic sclerosis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation compared with combination therapy. *Rheumatology* 63(6):1534–1538
144. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J et al (2011) Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once

- per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 378(9790):498–506
145. Greco R, Alexander T, Del Papa N, Muller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F et al (2024) Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *EClinicalMedicine* 69:102476
146. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Furst DE (2018) Autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 378(11):1066–1067
147. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J et al (2014) Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 311(24):2490–2498
148. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al (2011) Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 377(9779):1760–1769
149. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F et al (2021) Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 9(5):476–486
150. Khanna DSC, Bernstein E, Goldin J, Tashkin D, Roth M (2022) Combination Therapy of Mycophenolate Mofetil and Pirfenidone vs. Mycophenolate Alone: Results from the Scleroderma Lung Study III. *Arthritis Rheumatol*, Bd. 2022. ACR, Philadelphia
151. Kreuter M, Bonella F, Blank N, Riemekasten G, Muller-Ladner U, Henes J et al (2023) Anti-acid therapy in SSc-associated interstitial lung disease: long-term outcomes from the German Network for Systemic Sclerosis. *Rheumatology* 62(9):3067–3074
152. Behr J, Gunther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R et al (2013) German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie* 67(2):81–111
153. Raghu G (2011) Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J* 37(4):743–746
154. Haidl P, Jany B, Geiseler J, Andreas S, Arzt M, Dreher M et al (2020) Guideline for Long-Term Oxygen Therapy—S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society. *Pneumologie* 74(12):813–841
155. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B et al (2018) Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 37(7):903–911
156. Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, Johnson BA, George MP, Bhama J et al (2016) Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 13(6):784–792
157. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M (2019) Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 28(153)
158. Steen VD, Medsger TA (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 66(7):940–944
159. Moinzadeh P, Bonella F, Oberste M, Weliwitage J, Blank N, Riemekasten G et al (2024) Impact of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease With and Without Pulmonary Hypertension on Survival: A Large Cohort Study of the German Network for Systemic Sclerosis. *Chest* 165(1):132–145
160. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al (2023) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 61(1)
161. Prisco AR, Castro JR, Roukoz H, Tholakanahalli VN (2023) Premature Ventricular Complexes: Benign versus Malignant—How to approach? *Indian Pacing Electrophysiol J* 23(6):189–195
162. Yamamoto A, Nagao M, Shirai Y, Nakao R, Sakai A, Kaneko K et al (2023) Cardiac magnetic resonance imaging T1 mapping and late gadolinium enhancement entropy: Prognostic value in patients with systemic sclerosis. *J Cardiol* 82(5):343–348
163. Bissell LA, Dumitru RB, Erhayiem B, Abignano G, Fent G, Kidambi A et al (2019) Incidental significant arrhythmia in scleroderma associates with cardiac magnetic resonance measure of fibrosis and hs-TnI and NT-proBNP. *Rheumatology* 58(7):1221–1226
164. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbusztini E, Barriales-Villa R, Basso C et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 44(37):3503–3626
165. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al (2020) 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41(3):407–477
166. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauer-Sachs J, Bhatt DL et al (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 42(14):1289–1367
167. Ferlito A, Campochiaro C, Tomelleri A, Dagna L, De Luca G (2022) Primary heart involvement in systemic sclerosis, from conventional to innovative targeted therapeutic strategies. *J Scleroderma Relat Disord* 7(3):179–188
168. Keret S, Chutko B, Dobrecky-Mery I, Wolak A, Hardak E, Slobodin G et al (2024) Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation protocol for systemic sclerosis with myocarditis—a two-step approach. *Rheumatology*
169. Ninagawa K, Kato M, Tsuneta S, Ishizaka S, Ujiiie H, Hisada R et al (2023) Beneficial effects of nintedanib on cardiomyopathy in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology* 62(7):2550–2555
170. Scardina GA, Messina P (2004) Systemic sclerosis: description and diagnostic role of the oral phenomena. *Gen Dent* 52(1):42–47
171. Mouthon L, Rannou F, Berezne A, Pagnoux C, Arene JP, Fois E et al (2007) Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis* 66(12):1651–1655
172. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA (2006) A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 33(6):1113–1116
173. Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA (2005) Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 32(4):637–641
174. Kuo CF, Luo SF, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC et al (2012) Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol* 41(1):44–49
175. Benz K, Baulig C, Knippschild S, Strietzel FP, Hunzelmann N, Jackowski J (2021) Prevalence of Oral and Maxillofacial Disorders in Patients with Systemic Scleroderma—A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 18(10)
176. Zhang S, Zhu J, Zhu Y, Zhang X, Wu R, Li S et al (2021) Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies. *BMC Oral Health* 21(1):250
177. Gomes da Silva GS, Maymone de Melo ML, Leao JC, Carvalho AT, Porter S, Duarte A et al (2019) Oral features of systemic sclerosis: A case-control study. *Oral Dis* 25(8):1995–2002
178. Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Lo E, Gravel S et al (2015) Relationship between disease characteristics and orofacial manifestations in systemic sclerosis: Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study III. *Arthritis Care Res* 67(5):681–690
179. Pecher AC, Gunaydin B, Finke H, Henes J (2024) Evaluation of oral health in 148 patients with systemic sclerosis—data from a prospective interdisciplinary monocentric cohort. *Rheumatol Int* 44(8):1567–1573
180. Smirani R, Truchetet ME, Poursac N, Naveau A, Schaeverbeke T, Devillard R (2018) Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 47(9):808–815
181. Stafne ECAL (1944) A characteristic dental finding in acrosclerosis and diffuse scleroderma. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 30:C25–C29
182. Puzio A, Przywara-Chowaniec B, Postek-Stefanska L, Mrowka-Kata K, Trzaska K (2019) Systemic sclerosis and its oral health implications. *Adv Clin Exp Med* 28(4):547–554
183. Reichart PA, Schmidt-Westhausen AM, Khongkhunthian P, Strietzel FP (2016) Dental implants in patients with oral mucosal diseases—a systematic review. *J Oral Rehabil* 43(5):388–399
184. Jackowski J, Strietzel FP, Hunzelmann N, Parwani P, Jackowski A, Benz K (2021) Dental implants in patients suffering from systemic sclerosis: a retrospective analysis of clinical outcomes in a case series with 24 patients. *Int J Implant Dent* 7(1):18
185. Jackowski J, Strietzel FP, Benz K (2024) Dental Implants in 18 Patients with Systemic Scleroderma: A Retrospective Radiographic Analysis Over a 5-Year Period with Focus on Marginal Bone Loss. *Int J Oral Maxillofac Implants* 39(1):142–152
186. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, Nyabera A, Castillo FC, Tu W et al (2022) Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine* 101(45):e31780
187. Frieling T (2022) Sklerodermie. *Gastroenterologie* 17:296–307
188. Cheah JX, Khanna D, McMahan ZH (2022) Management of scleroderma gastrointestinal disease: Lights and shadows. *J Scleroderma Relat Disord* 7(2):85–97
189. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D (2016) Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 1(3):247–256
190. Keane N, Ghannam A, Frangos KC, Rahman F (2022) Oral, enteral and parenteral nutritional therapies in scleroderma: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 51:174–184
191. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, Chen JZ, Xavier RJ, Pasricha PJ et al (2023) Author Correction: Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 19(3):191
192. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, Chen JZ, Xavier RJ, Pasricha PJ et al (2023) Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 19(3):166–181

193. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schermann M (2018) The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Ärztebl Int* 115(13):222–232
194. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W (2012) Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int* 32(1):165–168
195. Autorinnen, Autoren, Collaborators (2023) Z Gastroenterol 61(7):862–933
196. Autoren, Collaborators (2023) Z Gastroenterol 61(5):544–606
197. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B (2009) Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 33(6–7):466–469
198. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N et al (2010) Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 71(1):28–34
199. Ye Y, Bennett D (2020) The First National Prevalence Estimation of Gastroparesis in the United States Using a Large-scale Retrospective Database. *J Clin Gastroenterol* 54(1):106
200. Gundling F, Frieling T (2024) Z Gastroenterol 62(2):224–230
201. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, Abell TL, Bernard CE, Koch KL et al (2021) Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care are Interchangeable Syndromes With Common Clinical and Pathologic Features. *Gastroenterology* 160(6):2006–2017
202. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J et al (2021) United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J* 9(7):883–884
203. Lacy BE, Tack J, Gyawali CP (2022) AGA Clinical Practice Update on Management of Medically Refractory Gastroparesis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20(3):491–500
204. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, Vaughn VM, Petrey J, Greer K et al (2022) ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 117(8):1197–1220
205. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J et al (2022) European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J* 10(1):15–40
206. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Menard JF, Levesque H (2009) Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology* 48(10):1314–1319
207. McMahan ZH, Paik JJ, Wigley FM, Hummers LK (2018) Determining the Risk Factors and Clinical Features Associated With Severe Gastrointestinal Dysmotility in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res* 70(9):1385–1392
208. McMahan ZH, Tucker AE, Perin J, Volkmann ER, Kulkarni S, Ziessman HA et al (2022) Relationship Between Gastrointestinal Transit, Medsger Gastrointestinal Severity, and University of California-Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract 2.0 Symptoms in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res* 74(3):442–450
209. Parodi A, Sessarego M, Greco A, Bazzica M, Filaci G, Setti M et al (2008) Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol* 103(5):1257–1262
210. Pittman N, Rawns SM, Wang M, Masetto A, Beattie KA, Larche M (2018) Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatology* 57(10):1802–1811
211. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kulak P, Krasowska D (2019) Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. *Arch Dermatol Res* 311(1):1–8
212. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S et al (2017) Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 112(5):775–784
213. Sawadpanich K, Soison P, Chunlertith K, Mairiang P, Sukepaisarnjaroen W, Sangchan A et al (2019) Prevalence and associated factors of small intestinal bacterial overgrowth among systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis* 22(4):695–699
214. Andresen V, Becker G, Frieling T, Goebel-Stengel M, Gundling F, Herold A et al (2022) Z Gastroenterol 60(10):1528–1572
215. Dein E, Kuo PL, Hong YS, Hummers LK, Mecoli CA, McMahan ZH (2019) Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 49(3):405–410
216. Sattar B, Chokshi RV (2019) Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep* 21(7):33
217. Bandler JB, Sweetser S, Khoshbin K, Babameto M, Prokop LJ, Camilleri M (2019) Colonic Manifestations and Complications Are Relatively Under-Reported in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 114(12):1847–1856
218. Dein EJ, Wigley FM, McMahan ZH (2021) Linaclootide for the treatment of refractory lower bowel manifestations of systemic sclerosis. *BMC Gastroenterol* 21(1):174
219. Ahuja NK, Mische L, Clarke JO, Wigley FM, McMahan ZH (2018) Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 48(1):111–116
220. Frieling T. *Anale Stuhlinkontinenz*. *Gastroenterologie* 10:185–190
221. Bharucha AE, Knowles CH, Mack I, Malcolm A, Oblizajek N, Rao S et al (2022) Faecal incontinence in adults. *Nat Rev Dis Primers* 8(1):53
222. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, Corrigan ML, Coughlin KL, Shatnawi A et al (2015) Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 49(7):559–564
223. Baron MBP, Cote LF et al (2010) Screening and management for malnutrition and related gastrointestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol* 28:S42–S46
224. Baubet T, Ranque B, Taieb O, Berezne A, Bricou O, Mehallel S et al (2011) Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients. *Presse Med* 40(2):e111–e119
225. Wunderle C, Gomes F, Schuetz P, Stumpf F, Austin P, Ballesteros-Pomar MD et al (2024) ESPEN practical guideline: Nutritional support for polymorbid medical inpatients. *Clin Nutr* 43(3):674–691
226. Loser C (2010) Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Ärztebl Int* 107(51–52):911–917
227. Hofmann NN, Ambuhl RA, Jordan S, Distler O (2022) Calcineurin inhibitors in systemic sclerosis—a systematic literature review. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 14:1759720X221092374
228. Weiner SM (2018) Renal Involvement in Connective Tissue Diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 143(2):89–100
229. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Blank N, Sunderkoetter C, Henes J et al (2020) Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *J Rheumatol* 47(2):241–248
230. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D (2014) Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum* 43(5):666–672
231. Butler EA, Baron M, Foggo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E et al (2019) Generation of a Core Set of Items to Develop Classification Criteria for Scleroderma Renal Crisis Using Consensus Methodology. *Arthritis Rheumatol* 71(6):964–971
232. Scheen M, Dominati A, Olivier V, Nasr S, De Seigneux S, Mekinian A et al (2023) Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 22(6):103330
233. Cole A, Ong VH, Denton CP (2023) Renal disease and systemic sclerosis: an update on scleroderma renal crisis. *Clin Rev Allergy Immunol* 64(3):378–391
234. Butler EA, Baron M, Foggo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E et al (2019) Generation of a Core Set of Items to Develop Classification Criteria for Scleroderma Renal Crisis Using Consensus Methodology. *Arthritis Rheumatol* 71(6):964–971
235. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E et al (2016) Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS ONE* 11(10):e163894
236. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, Bailey WT, Little DJ, Knight KR et al (2019) Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *J Rheumatol* 46(1):85–92
237. Butikofer L, Varisco PA, Distler O, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Riemekasten G et al (2020) ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis—a EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther* 22(1):59
238. Xiong A, Cao Y, Xiang Q, Song Z, Zhang Y, Zhou S et al (2022) Angiotensin-converting enzyme inhibitors prior to scleroderma renal crisis in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 47(6):722–731
239. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, Stitt RS, Bailey WT, Little DJ et al (2019) Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol* 20(1):279
240. Chrabascz M, Malyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochnal A, Matuszkiewicz-Rowinska J et al (2020) Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res* 45(4):532–548
241. Yamashita H, Kamei R, Kaneko H (2019) Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology. *Rheumatology* 58(12):2099–2106
242. Weiner SMWR (2020) Stellenwert der Nierenbiopsie bei Lupusnephritis. *Akt Rheumatol* 45(04):319–327
243. Batal I, Domsic RT, Medsger TA, Bastacky S (2010) Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol* 2010:543704
244. de Vries-Bouwstra JK, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Balbir-Gurman A (2020) Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for

- the Treatment of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 47(2):249–254
245. Penn H, Quillinan N, Khan K, Chakravarty K, Ong VH, Burns A et al (2013) Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *QJM* 106(9):839–848
246. Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, Favaro M, Tison T, Tonello M et al (2012) Prognosis of scleroderma renal crisis: long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant* 27(12):4398–4403
247. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB (2018) Scleroderma Renal Crisis Debate with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Rep Nephrol* 2018:6051083
248. Farrukh L, Steen VD, Shapiro L, Mehta S (2023) Studying the Role of C5-Inhibition Therapy in Scleroderma Renal Crisis-Induced Thrombotic Microangiopathy—A Review of Literature. *Semin Arthritis Rheum* 63:152256
249. Stern EP, Host LV, Wanjiku I, Escott KJ, Gilmour PS, Ochiol R et al (2022) Zibotentan in systemic sclerosis-associated chronic kidney disease: a phase II randomised placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 24(1):130
250. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, Rosman JB, Brown FG, Wiggins KJ et al (2011) End-stage kidney disease due to scleroderma—outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant* 26(10):3165–3171
251. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD et al (2005) Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 5(10):2565–2569
252. Bertrand D, Dehay J, Ott J, Sberro R, Brunelle C, Kamar N et al (2017) Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study. *Transplant Int* 30(3):256–265
253. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM (2008) Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22(2):339–350
254. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE (2012) Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 41(6):801–814
255. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM (2015) Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 41(3):507–518
256. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y et al (2010) Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol* 37(7):1488–1501
257. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y (2012) Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 51(8):1347–1356
258. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD (2011) Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology* 50(4):762–767
259. Tedeschini E, Pingani L, Simoni E, Ferrari D, Giubbarelli C, Giuggioli D et al (2014) Correlation of articular involvement, skin disfigurement and unemployment with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis: a hospital sample. *Int J Rheum Dis* 17(2):186–194
260. Polimeni M, Feniman D, Skare TS, Nishihara RM (2012) Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients. *Clin Rheumatol* 31(5):877–880
261. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, Tanaka C, Komura K, Hamaguchi Y et al (2010) Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 49(11):2135–2139
262. Riccardi A, Martinroche G, Contin-Bordes C, Avouac J, Gobeaux C, Cauchet A et al (2022) Erosive arthritis autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 52:151947
263. Scherlinger M, Lutz J, Galli G, Richez C, Gottenberg JE, Sibilia J et al (2021) Systemic sclerosis overlap and non-overlap syndromes share clinical characteristics but differ in prognosis and treatments. *Semin Arthritis Rheum* 51(1):36–42
264. Chapin R, Hant FN (2013) Imaging of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 39(3):515–546
265. Elhai M, Guerini H, Bazeli R, Avouac J, Freire V, Drape JL et al (2012) Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings. *Arthritis Care Res* 64(8):1244–1249
266. Low AH, Lax M, Johnson SR, Lee P (2009) Magnetic resonance imaging of the hand in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 36(5):961–964
267. Stoenoiu MS, Houssiau FA, Lecouvet FE (2013) Tendon friction rubs in systemic sclerosis: a possible explanation—an ultrasound and magnetic resonance imaging study. *Rheumatology* 52(3):529–533
268. Hughes M, Bruni C, Cuomo G, Delle Sedie A, Gargani L, Gutierrez M et al (2021) The role of ultrasound in systemic sclerosis: On the cutting edge to foster clinical and research advancement. *J Scleroderma Relat Disord* 6(2):123–132
269. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, Iudici M, Rotondo A, Valentini G (2009) Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology* 48(11):1414–1417
270. Hubac J, Gilson M, Gaudin P, Clay M, Imbert B, Carpentier P (2020) Ultrasound prevalence of wrist, hand, ankle and foot synovitis and tenosynovitis in systemic sclerosis, and relationship with disease features and hand disability. *Joint Bone Spine* 87(3):229–233
271. Gutierrez M, Pineda C, Cazenave T, Piras M, Erre GL, Draghessi A et al (2014) Ultrasound in systemic sclerosis. A multi-target approach from joint to lung. *Clin Rheumatol* 33(8):1039–1047
272. Chitale S, Ciapetti A, Hodgson R, Grainger A, O'Connor P, Goodson NJ et al (2010) Magnetic resonance imaging and musculoskeletal ultrasonography detect and characterize covert inflammatory arthropathy in systemic sclerosis patients with arthralgia. *Rheumatology* 49(12):2357–2361
273. Kilic E, Kilic G, Akgul O, Ozgocmen S (2015) Presence of enthesopathy demonstrated with ultrasonography in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 25(5):731–736
274. Terenzi R, Karalilova R, Lepri G, Bruni C, Bellando-Randone S, Manetti M et al (2020) Enthesopathy and involvement of synovio-entheseal complex in systemic sclerosis: an ultrasound pilot study. *Rheumatology* 59(3):580–585
275. Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Maranian P, Indulkar L, Khanna D et al (2010) Tendon friction rubs in early diffuse systemic sclerosis: prevalence, characteristics and longitudinal changes in a randomized controlled trial. *Rheumatology* 49(5):955–959
276. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y et al (2009) A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis* 68(9):1474–1477
277. Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Gelber AC (2014) Myopathy in scleroderma, its identification, prevalence, and treatment: lessons learned from cohort studies. *Curr Opin Rheumatol* 26(2):124–130
278. Muangchan C, Canadian Scleroderma Research G, Baron M, Pope J (2013) The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol* 40(9):1545–1556
279. Paik JCC, Hummers L (2022) Skeletal myopathy in systemic sclerosis associates with higher disease burden and mortality. *Arthritis Rheumatol* 74:
280. Lazzaroni MG, Marasco E, Campochiaro C, DeVries-Bouwstra J, Gonzalez-Perez ML, Rojas-Serrano J et al (2021) The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology* 60(11):5028–5041
281. Ross L, Lindqvist A, Costello B, Hansen D, Brown Z, Day JA et al (2022) Using magnetic resonance imaging to map the hidden burden of muscle involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 24(1):84
282. Jung M, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope JE, Canadian Scleroderma Research G (2014) Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSR) cohort. *Scand J Rheumatol* 43(3):217–220
283. Koschik RW 2nd, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger TA Jr. (2012) Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 30(2 Suppl 71):S12–S16
284. Vandergheynst F, Ocman A, Sordelet C, Humbel RL, Goetz J, Roufosse F et al (2006) Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol* 24(2):129–133
285. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, Canadian Scleroderma Research G, Mahler M et al (2014) Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol* 66(6):1608–1615
286. Leclair V, D'Aoust J, Gyger G, Landon-Cardinal O, Meyer A, O'Ferrall E et al (2022) Autoantibody profiles delineate distinct subsets of scleromyositis. *Rheumatology* 61(3):1148–1157
287. Vulsteke JB, Piette Y, Bonroy C, Verschueren P, Blockmans D, Vanderschueren S et al (2022) Anti-RuvBL1/2 autoantibodies in patients with systemic sclerosis or idiopathic inflammatory myopathy and a nuclear speckled pattern. *Ann Rheum Dis* 81(5):742–744
288. Beckett VL, Conn DL, Fuster V, Osmundson PJ, Strong CG, Chao EY et al (1984) Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthritis Rheum* 27(10):1137–1143
289. Griffiths-Jones DJ, Garcia YS, Ryder WD, Pauling JD, Hall F, Lanyon P et al (2023) A Phase II randomized controlled trial of oral prednisolone in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (PRedSS). *Rheumatology* 62(9):3133–3138
290. Steen VD, Medsger TA Jr. (1998) Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 41(9):1613–1619
291. DeLea SL, Chavez-Chiang NR, Poole JL, Norton HE, Sibbitt WL Jr., Bankhurst AD (2011) Sonographically guided hydrodissection and corticosteroid

- injection for scleroderma hand. *Clin Rheumatol* 30(6):805–813
292. Walker KM, Pope J, participating members of the Scleroderma Clinical Trials C, Canadian Scleroderma Research G (2012) Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 42(1):42–55
293. Bruni C, Praino E, Guiducci S, Bellando-Randone S, Furst DE, Matucci-Cerinic M (2017) Hydroxychloroquine and joint involvement in systemic sclerosis: Preliminary beneficial results from a retrospective case-control series of an EUSTAR center. *Joint Bone Spine* 84(6):747–748
294. Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, Gourish P, Agarwal SK, McNearney TA et al (2010) Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum. *Arthritis Rheum* 62(2):589–598
295. Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, Tomlinson GA (2009) Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol* 36(2):323–329
296. Sumanth KM, Sharma VK, Khaitan BK, Kapoor A, Tejasvi T (2007) Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 46(2):218–223
297. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M et al (2007) Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 25(4):613–616
298. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W (2006) A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 25(2):205–212
299. Sebastiani M, Giuggioli D, Vesprini E, Caruso A, Ferri C (2006) Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 45(9):1175–1176
300. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM et al (2017) Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 69(7):1451–1460
301. Stratton RJ, Wilson H, Black CM (2001) Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 40(1):84–88
302. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W (2009) A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology* 48(12):1595–1599
303. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA (2012) A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 39(6):1241–1247
304. Apras S, Ertenli I, Ozbalcan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC et al (2003) Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 48(8):2256–2261
305. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P (2002) Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 29(11):2371–2378
306. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG (2002) Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 29(2):298–304
307. Valentini G, Paone C, La Montagna G, Chiarolanza I, Menegozzo M, Colutta E et al (2006) Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol* 35(1):35–38
308. Au K, Mayes MD, Maranian P, Clements PJ, Khanna D, Steen VD et al (2010) Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. *Arthritis Care Res* 62(12):1772–1778
309. Bargagli E, Galeazzi M, Bellisai F, Volterrani L, Rottoli P (2005) Infliximab Treatment in a Patient with Systemic Sclerosis Associated with Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Respiration*
310. Li T, Liu Y, Xu H (2017) Successful treatment of infliximab in a patient with scleroderma: a case report. *Medicine* 96(22):e6737
311. Bosello S, De Santis M, Tolusso B, Zoli A, Ferraccioli G (2005) Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 143(12):918–920
312. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM (2007) Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 34(7):1636–1637
313. Omair MA, Phumethum V, Johnson SR (2012) Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2 Suppl 71(30):S55–S59
314. Denton C, Engelhart M, Tvede N, Khan K, Carreira PE, Diaz Gonzalez F et al (2006) An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 54(9):524
315. Allanore Y, Devos-Francois G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahn A (2006) Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 65(6):834–835
316. Sterba G, Sterba Y, Stempel C, Blank J, Azor E, Gomez L (2010) Macrophage activation syndrome induced by etanercept in a patient with systemic sclerosis. *Isr Med Assoc J* 12(7):443–445
317. Lizon E, Ouattara B, Loustaud-Ratti V, Vidal E (2007) Severe polymyositis and flare in autoimmunity following treatment with adalimumab in a patient with overlapping features of polyarthritis and scleroderma. *Scand J Rheumatol* 36(6):484–486
318. Ranganathan P (2005) Infliximab-induced scleroderma in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 11(6):319–322
319. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A et al (2011) Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 41(2):256–264
320. Distler JH, Jordan S, Airo P, Alegre-Sancho JJ, Allanore Y, Gurman BA et al (2011) Is there a role for TNFalpha antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol* 29(2 Suppl 65):S40–S45
321. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y et al (2015) Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 74(6):1188–1194
322. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ et al (2009) B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 60(2):578–583
323. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulos T et al (2017) A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* 46(5):625–631
324. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Laurentis A, Wickremasinghe M et al (2014) Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 19(3):353–359
325. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spano C, Angelucci C, Tolusso B et al (2010) B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther* 12(2):R54
326. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzis A, Sirinian C et al (2010) Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology* 49(2):271–280
327. Narvaez JLL, Molina-Molina M, Vicens-Zygmont V, Luburich P, Yanez MA et al (2020) Rituximab as a rescue treatment added on mycophenolate mofetil background therapy in progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression. *Semin Arthritis Rheum* 50(5):977–987
328. Yarkan Tugsal H, Zengin B, Kenar G, Onen F, Birlik M (2022) Rituximab on lung, skin, and joint involvement in patients with systemic sclerosis: A case series study and review of the literature. *Int J Rheum Dis* 25(7):755–768
329. Srikantharajah D, Lloyd ME, Kiely PDW (2022) Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment in PM/Scl antibody-associated disease: case-based review. *Rheumatol Int* 42(2):359–364
330. de Paoli FV, Nielsen BD, Rasmussen F, Deleuran B, Sondergaard K (2014) Abatacept induces clinical improvement in patients with severe systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 43(4):342–345
331. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T et al (2013) Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritides and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 72(7):1217–1220
332. Chung L, Spino C, McLain R, Johnson SR, Denton CP, Molitor JA et al (2020) Safety and efficacy of abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (ASSET): open-label extension of a phase 2, double-blind randomised trial. *Lancet Rheumatol* 2(12):e743–e753
333. Castellvi I, Elhai M, Bruni C, Airo P, Jordan S, Beretta L et al (2020) Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum* 50(6):1489–1493
334. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME et al (2018) Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* 77(2):212–220
335. Panopoulos ST, Tektonidou MG, Bournia VK, Arida A, Sfakakis PP (2022) Anti-interleukin 6 Therapy Effect for Refractory Joint and Skin Involvement in Systemic Sclerosis: A Real-

- world, Single-center Experience. *J Rheumatol* 49(1):68–73
336. Wakabayashi H, Kino H, Kondo M, Yamanaka K, Hasegawa M, Sudo A (2019) Efficacy of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis overlap syndrome: a report of two cases and review of the literature. *BMC Rheumatol* 3:15
337. Isomura Y, Shirai Y, Kuwana M (2022) Clinical worsening following discontinuation of tocilizumab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a single-centre experience in Japan. *Rheumatology* 61(11):4491–4496
338. Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D et al (2007) Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 66(7):977–979
339. Tandaipan J, Guillen-Del-Castillo A, Simeon-Aznar CP, Carreira PE, De la Puente Narvaez CJ, Narvaez J et al (2023) Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmun Rev* 22(11):103441
340. Sanges S, Riviere S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A, Chatelus E et al (2017) Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev* 16(4):377–384
341. Chaigne B, Rodeia S, Benmostefa N, Berezne A, Authier J, Cohen P et al (2020) Corticosteroid-sparing benefit of intravenous immunoglobulin in systemic sclerosis-associated myopathy: A comparative study in 52 patients. *Autoimmun Rev* 19(1):102431
342. Kyriakou A, Parperis K, Nikiphorou E, Psarelis S (2021) Successful use of tofacitinib in the treatment of diffuse systemic sclerosis and axial spondyloarthritis: a case-based review. *Rheumatol Int* 41(3):671–675
343. Mv P, Maikap D, Padhan P (2023) Successful Use of Tofacitinib in Scleroderma Arthropathy. *Mediterr J Rheumatol* 34(2):266–268
344. Morrisroe K, Hudson M, Baron M, de Vries-Bouwstra J, Carreira PE, Wuttge DM et al (2018) Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 113(4):53–60
345. Knafo R, Haythornthwaite JA, Heinberg L, Wigley FM, Thombs BD (2011) The association of body image dissatisfaction and pain with reduced sexual function in women with systemic sclerosis. *Rheumatology* 50(6):1125–1130
346. Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Berezne A, Rannou F, Guilpain P, Revel M et al (2010) Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 69(1):214–217
347. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM (2005) Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 32(1):51–57
348. Suarez-Almazor ME, Kallen MA, Roundtree AK, Mayes M (2007) Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. *J Rheumatol* 34(8):1718–1726
349. Heyne S, Haufe E, Beissert S, Schmitt J, Gunther C (2023) Determinants of Depressive Symptoms, Quality of Life, Subjective Health Status and Physical Limitation in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol* 103:adv6502
350. Augustin MAU, Bullinger M, Gieler U (2000) Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom* 1:76–82
351. Zaghlol RS, Dawa GA, Makarm WK (2022) Functional Disability among Systemic Sclerosis Patients: Relation to Disease Characteristics and Quality of Life Parameters. *Curr Rheumatol Rev* 18(3):257–265
352. Kocher A, Ndosi M, Denhaerynk K, Simon M, Dwyer AA, Distler O et al (2021) A rare disease patient-reported outcome measure: revision and validation of the German version of the Systemic Sclerosis Quality of Life Questionnaire (SScQoL) using the Rasch model. *Orphanet J Rare Dis* 16(1):356
353. Murphy SL, Kratz AL, Whibley D, Poole JL, Khanna D (2021) Fatigue and Its Association With Social Participation, Functioning, and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res* 73(3):415–422
354. Sierakowska M, Doroszkiewicz H, Sierakowska J, Olesinska M, Grabowska-Jodkowska A, Brzozko M et al (2019) Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Qual Life Res* 28(12):3347–3354
355. Peytrignet S, Denton CP, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, Silman A et al (2018) Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatology* 57(2):370–381
356. Waszczykowski M, Dziankowska-Bartkowiak B, Podgorski M, Fabis J, Waszczykowska A (2021) Role and effectiveness of complex and supervised rehabilitation on overall and hand function in systemic sclerosis patients—one-year follow-up study. *Sci Rep* 11(1):15174
357. Becetti K, Kwakkenbos L, Carrier ME, Gordon JK, Nguyen JT, Mancuso CA et al (2019) Physical or Occupational Therapy Use in Systemic Sclerosis: A Scleroderma Patient-centered Intervention Network Cohort Study. *J Rheumatol* 46(12):1605–1613
358. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, Voulgari PV, Siafaka V, Bai M et al (2007) Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *J Psychosom Res* 62(1):47–56
359. Kwakkenbos L, Arthurs E, van den Hoogen FH, Hudson M, van Lankveld WG, Baron M et al (2013) Cross-language measurement equivalence of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale in systemic sclerosis: a comparison of Canadian and Dutch patients. *Plos One* 8(1):e53923
360. Matsura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S et al (2003) Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 30(8):1782–1787
361. Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, Distler O, Domjan A, Van den Ende CHM et al (2024) EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 83(6):720–729
362. Jutiviboonsuk A, Salang L, Eamudomkarn N, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Foocharoen C (2021) Prevalence and clinical associations with premature ovarian insufficiency, early menopause, and low ovarian reserve in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 40(6):2267–2275
363. Steen TD, Medsger TA Jr. (1999) Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 42(4):763–768
364. Dai L, Xu D, Li X, Huang S, Duan X, Zheng A et al (2024) Reproductive health in female patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Rheumatology* 63(7):1911–1916
365. Pecher AC, Henes JC, Demin A, Staufenberg EM, Henes M (2024) Ovarian reserve alteration in premenopausal women with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*
366. Bermas BL (2020) Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 64:77–84
367. Bruni C, Furst DE (2020) The burning question: To use or not to use cyclophosphamide in systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol* 7(3):S237–S241
368. Harward LE, Mitchell K, Pieper C, Copland S, Criscione-Schreiber LG, Clowse ME (2013) The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus* 22(1):81–86
369. Massenkeil G, Alexander T, Rosen O, Dorken B, Burmester G, Radbruch A et al (2016) Long-term follow-up of fertility and pregnancy in autoimmune diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rheumatol Int* 36(11):1563–1568
370. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Bust DM, Fehm T, Frambach T et al (2019) Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79(1):53–62
371. Schmalzing M, Nau LF, Gernert M, Froehlich M, Schwaneck EC, Pecher AC et al (2020) Sexual function in German women with systemic sclerosis compared to women with systemic lupus erythematosus and evaluation of a screening test. *Clin Exp Rheumatol* 38 Suppl 125(3):59–64
372. Minopoulou I, Pyrgidis N, Tishukov M, Sokolakis I, Baniotopoulos P, Kefas A et al (2023) Sexual dysfunction in women with systemic autoimmune rheumatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 62(3):1021–1030
373. Ruffolo AF, Serati M, Casiraghi A, Benini V, Scancarello C, Di Dedda MC et al (2023) The Impact of Systemic Sclerosis on Sexual Health: An Italian Survey. *Healthcare* 11(16)
374. Krittian SM, Saur SJ, Schloegl A, Ritzau J, Xenitidis T, Pecher AC et al (2021) Erectile function and connective tissue diseases. Prevalence of erectile dysfunction in German men with systemic sclerosis compared to other connective tissue diseases and healthy subjects. *Clin Exp Rheumatol* 39 Suppl 131(4):52–56
375. Sirithanaphol W, Mahakkanukrauh A, Nanagara R, Foocharoen C (2023) Prevalence of erectile dysfunction in Thai scleroderma patients and associated factors. *PLoS ONE* 18(1):e279087
376. Baniotopoulos P, Pyrgidis N, Minopoulou I, Tishukov M, Sokolakis I, Hatzichristodoulou G et al (2022) Treatment of Sexual Dysfunction in Women with Systemic Autoimmune Rheumatic Disorders: A Systematic Review. *Sex Med Rev* 10(4):520–528
377. Hermankova B, Spiritovic M, Oreska S, Storkanova H, Mann H, Pavelka K et al (2023) Effect of an 8-Week Tailored Physiotherapy Program on Sexual Health in Women with Scleroderma and Myositis: A Controlled Pilot Study. *Rheumatol Ther* 10(4):1089–1105
378. Haensch CA, Hilz M, Jost W, Kaufmann A, Kessler T, Lahrmann H (2019) S1-Guideline for Diagnosis and Treatment of Erectile Dysfunction. *Fortschr Neurol Psychiatr* 87(4):225–233
379. Jaeger VK, Walker UA (2016) Erectile Dysfunction in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 18(8):49

380. Barilaro G, Castellanos A, Gomez-Ferreira I, Lledo GM, Rocca DC, Fernandez-Blanco L et al (2022) Systemic sclerosis and pregnancy outcomes: a retrospective study from a single center. *Arthritis Res Ther* 24(1):91
381. Blagojevic J, AlOdhiaibi KA, Aly AM, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C et al (2020) Pregnancy in systemic sclerosis: results of a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 47(6):881–887
382. Tombetti ERV, Betelli M et al (2021) Op0175: International Multicentric Prospective Study on Pregnancy in Systemic Sclerosis (impress-2). Eular: Ann Rheum Dis 80(1):105–105
383. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airo P, Bajocchi G, Bellisai F et al (2012) Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum* 64(6):1970–1977
384. Steen VD (1999) Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 94(1):15–20
385. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD et al (2020) 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res* 72(4):461–488
386. Braun J, Balbir-Gurman A, Toledano K, Tavor Y, Braun-Moscovici Y (2022) Favourable outcome of planned pregnancies in systemic sclerosis patients during stable disease. *Scand J Rheumatol* 51(6):513–519
387. Betelli M, Breda S, Ramoni V, Parisi F, Rampello S, Limonta M et al (2018) Pregnancy in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 3(1):21–29
388. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M (2009) Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* 8(7):632–637
389. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA et al (2020) Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol* 76(3):292–302
390. Sobanski V, Lemaire-Olivier A, Giovannelli J, Dauchet L, Simon M, Lopez-Betancor (2018) Prevalence and Clinical Associations of Antiphospholipid Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cross-Sectional Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Front Immunol* 9:2457
391. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N et al (2019) EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 78(10):1296–1304
392. Gotestam Skorpen C, Hoelzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C et al (2016) The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 75(5):795–810
393. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A et al (2023) British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 62(4):e48–e88
394. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA (2009) Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 30(3):256–265
395. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM (1998) Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 31(7):1650–1657
396. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al (2016) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37(1):67–119
397. Burt RK, Han X, Quigley K, Arnautovic I, Shah SJ, Lee DC et al (2021) Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days. *Bone Marrow Transplant* 56(1):50–59
398. Henes J, Oliveira MC, Labopin M, Badoglio M, Scherer HU, Del Papa N et al (2021) Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica* 106(2):375–383
399. Blank N, Schmalzing M, Moinzadeh P, Oberste M, Siegert E, Muller-Ladner U et al (2022) Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves long-term survival—data from a national registry. *Arthritis Res Ther* 24(1):258
400. Becker M, Graf N, Sauter R, Allanore Y, Curram J, Denton CP et al (2019) Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. *Ann Rheum Dis* 78(9):1242–1248
401. Snowden JA, Sanchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara Retal (2022) Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 57(8):1217–1239
402. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airo P, Vettori S et al (2019) Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 71(9):1553–1570
403. Alexander T, Greco R (2022) Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 57(7):1055–1062
404. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z et al (2017) Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European society for blood and marrow transplantation autoimmune diseases working party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant* 52(11):1495–1503
405. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghiade M et al (2013) Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 381(9872):1116–1124
406. Paik JJ, Choi DY, Mukherjee M, Hsu S, Wigley F, Shah AA et al (2022) Troponin elevation independently associates with mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 40(10):1933–1940

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Affiliations

¹ Medizinische Klinik II (Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie), Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; ² Sklerodermie Selbsthilfe e.V., Heilbronn, Deutschland; ³ Lungenklinik, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Köln, Deutschland; ⁴ Sektion Angiologie, Med. Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, München, Deutschland; ⁵ Klinik für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶ Department of Cardiology and Angiology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁷ Angiology Group Practice Brado – Erbel, Heidelberg, Deutschland; ⁸ Helios Kliniken Krefeld und Duisburg, Krefeld, Deutschland; ⁹ Department of Dermatology, University Hospital Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁰ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ¹¹ Zentrum für Innere Medizin III, Medizinische Klinik und Poliklinik (Nephrologie/Rheumatologie/Endokrinologie), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹² Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland; ¹³ Lehrstuhl und Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland; ¹⁴ CeSER, Standort ZBZ, Witten, Deutschland; ¹⁵ Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Campus Kerckhoff, Justus-Liebig Universität Gießen, Bad Nauheim, Deutschland; ¹⁶ Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz; ¹⁷ Klinik für Rheumatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; ¹⁸ Klinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und Altersmedizin), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ¹⁹ Rheumatologie/klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ²⁰ Klinik für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²¹ Klinik für Rheumatologie, Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH, Köln, Deutschland; ²² Fakultät für Gesundheit/Department für Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland; ²³ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Berlin, Deutschland; ²⁴ Innere Medizin II (Nephrologie, Rheumatologie, Immunologie, Endokrinologie), Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Medizincampus der Universitätsmedizin Mainz, Trier, Deutschland; ²⁵ Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland