

## S2k Leitlinie "Diagnostik und Therapie der systemischen Sklerose"

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

Leitlinien Registernummer: 060-014

Version: 1.1

Geplante Fertigstellung: 15.07.2025

|          |                                                                                               |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1</b> | <b>Allgemeine Angaben zur Erstellung der Leitlinie .....</b>                                  | <b>5</b>   |
| 1.1      | Vorbemerkung.....                                                                             | 5          |
| 1.2      | Begründung der Leitlinie .....                                                                | 5          |
| 1.3      | Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....                                                    | 6          |
| 1.4      | Methodische Grundlagen.....                                                                   | 7          |
| 1.5      | Redaktionelle Unabhängigkeit .....                                                            | 10         |
| 1.6      | Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....                                           | 11         |
| <b>2</b> | <b>Empfehlungen zu einzelnen Manifestationen/Organbeteiligungen .....</b>                     | <b>14</b>  |
| 2.1      | Hautsklerose.....                                                                             | 14         |
| 2.2      | Periphere vaskuläre Störungen .....                                                           | 19         |
| 2.3      | Lungenbeteiligung bei SSc .....                                                               | 27         |
| 2.4      | Pulmonal(arterielle) Hypertonie .....                                                         | 31         |
| 2.5      | Herzbeteiligung bei SSc .....                                                                 | 32         |
| 2.6      | Zahn-Mund-Kieferbeteiligung .....                                                             | 35         |
| 2.7      | Gastrointestinale Beteiligung .....                                                           | 40         |
| 2.8      | Nierenbeteiligung bei systemischer Sklerose.....                                              | 53         |
| 2.9      | Muskuloskelettale (MSK) Manifestationen der Systemsklerose.....                               | 62         |
| 2.10     | Patientenorientierte Parameter und Selbsthilfegruppen .....                                   | 70         |
| 2.11     | Fertilität, Sexualität und Schwangerschaft bei Systemischer Sklerose .....                    | 77         |
| 2.12     | Stammzell-Transplantation und andere zelluläre Therapien .....                                | 82         |
| <b>3</b> | <b>Literatur:.....</b>                                                                        | <b>85</b>  |
| <b>4</b> | <b>Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b> | <b>106</b> |

|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| 6-MWT | 6-Minuten-Gehtest                |
| ABA   | Abatacept                        |
| ACA   | Anti-Centromere Antikörper       |
| ACE   | Angiotensin Converting-Encyme    |
| ACR   | American College of Rheumatology |

|                 |                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADAMTS13        | A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains                      |
| ADWP            | Autoimmune disease working party                                                          |
| aHSCT           | autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation                                         |
| AK              | Antikörper                                                                                |
| AMH             | Anti-Müller Hormon                                                                        |
| ANA             | antinukleäre Antikörper                                                                   |
| ANCA            | Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper                                              |
| ANV             | Akutes Nierenversagen                                                                     |
| ARB             | Angiotensin-1 Rezeptor Blocker                                                            |
| aPL             | Anti-Phospholipid-Antikörper                                                              |
| AT              | Angiotensin                                                                               |
| AV-Block        | Atrioventrikulärer Block                                                                  |
| AWMF            | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften               |
| AZA             | Azathioprin                                                                               |
| BD              | bilanzierte Diäten                                                                        |
| BDI             | Beck Depression Inventar                                                                  |
| BSG             | Blutsenkungsgeschwindigkeit                                                               |
| CAR T           | Chimäre-Antigen-Rezeptor T-Zellen                                                         |
| CD              | Cluster of Differentiation                                                                |
| CDAI            | Clinical Disease Activity Index                                                           |
| CENP-B-AK       | Anti-Zentromer-Antikörper                                                                 |
| CES-D           | Center for Epidemiologic Studies Depression Scale                                         |
| CFU             | Colony Factor Unit                                                                        |
| CKB             | Calcium Kanal Blocker                                                                     |
| CO <sub>2</sub> | Kohlendioxid                                                                              |
| COX             | Cyclooxygenase                                                                            |
| CMD             | Craniomandibuläre Dysfunktion                                                             |
| CSA             | Ciclosporin A                                                                             |
| CT              | Computertomographie                                                                       |
| CYC             | Cyclophosphamid                                                                           |
| DAG-KBT         | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation            |
| DAS             | Disease Activity Score                                                                    |
| DBP             | Diastolischer Blutdruck                                                                   |
| Dc              | Diffuse cutane                                                                            |
| DDG             | Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.                                                |
| DGA             | Deutsche Gesellschaft für Angiologie e.V.                                                 |
| DGfN            | Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.                                                |
| DGIM            | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.                                             |
| DGK             | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.                 |
| DGP             | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.                           |
| DGRh            | Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und klinische Immunologie e.V.                    |
| DGVS            | Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. |
| DGZMK           | Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V.                           |
| DIP             | Distale Interphalangealgelenke                                                            |
| DLco            | Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid                                                     |
| DLQI            | Dermatology Life Quality Index                                                            |
| DMARD           | Disease modifying antirheumatic drugs                                                     |

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| DNSS    | Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie e.V.  |
| DSA     | Digitale Subtraktionsangiographie                     |
| DU      | Digitale Ulzera                                       |
| EBMT    | European Society for Blood and Marrow Transplantation |
| ED      | erektile Dysfunktion                                  |
| EKG     | Elektrokardiogramm                                    |
| EN      | enteral nutrition                                     |
| EoE     | eosinophile Ösophagitis                               |
| ERA     | Endothelin-Rezeptor-Antagonist                        |
| ERS     | European Respiratory Society                          |
| ESC     | European Society of Cardiology                        |
| ESWL    | extrakorporale Stoßwellenlithotripsie                 |
| EULAR   | European Alliance of associations for Rheumatology    |
| EuroQOL | Euro Quality of Live Index                            |
| EUSTAR  | European Scleroderma Trial and Research Group         |
| EX      | Extremitäten                                          |
| FMT     | fäkaler Mikrobiomtransfer                             |
| FSFI    | Female Sexual Function Index                          |
| FVC     | forcierte Vitalkapazität                              |
| GAVE    | gastrale antrale vaskuläre Ektasie                    |
| GC      | Glucokortikosteroide                                  |
| GCSI    | Gastroparesis Cardinal Symptom Index                  |
| GERD    | gastroösophageale Refluxerkrankung                    |
| GES     | Gastric Electrical Stimulator                         |
| GI      | Gastrointestinaltrakt                                 |
| GUESS   | Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System          |
| h.p.    | Helicobacter pylori                                   |
| HAQ-DI  | Health Assessment Questionnaire -disability index     |
| HCQ     | Hydroxychloroquin                                     |
| HR      | Hazard Ratio                                          |
| HRM     | hochauflösende Ösophagusmanometrie                    |
| HUS     | hämolytisch-urämisches Syndrom                        |
| i.v.    | intravenös                                            |
| Ig      | Immunglobulin                                         |
| IIEF    | International Index for Erectile Function             |
| IL      | Interleukin                                           |
| ILD     | Interstitielle Lungenerkrankung                       |
| JAKi    | Janus Kinase Inhibitor                                |
| KHK     | koronare Herzkrankheit                                |
| Lc      | limitierte cutane                                     |
| LCT     | langkettige Triglyceride                              |
| LTX     | Lungentransplantation                                 |
| LY      | Lymphdrainage                                         |
| MAP     | Mittlerer Arterieller Druck                           |
| MASEI   | Madrid Enthesitis Index                               |
| MCP     | Metacarpophalangeal-Gelenk                            |
| mg      | Miligramm                                             |
| MHISS   | mouth handicap in systemic sclerosis                  |

|           |                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------|
| MLD       | manuelle Lymphdrainage                          |
| MMF       | Mycophenolat Mofetil                            |
| mmHG      | Millimeter Quecksilbersäule                     |
| MPO       | Myeloperoxidase                                 |
| mRSS      | modifizierter Rodnan Skin Score                 |
| MRT       | Magnetresonanztomographie                       |
| MSC       | mesenchymale Stammzellen                        |
| MSK       | Muskuloskelettal                                |
| MT        | Manuelle Therapie                               |
| MTX       | Methotrexat                                     |
| MUST      | Malnutrition Universal Screening Tool           |
| NERD      | nicht erosive Refluxkrankheit                   |
| NSAR      | Nichtsteroidale Anti-Rheumatika                 |
| NSIP      | nicht spezifische interstitielle Pneumonie      |
| ODS       | obstruktives Defäkationssyndroms                |
| ÖGD       | Ösophagogastroduodenoskopie                     |
| ONS       | oral nutritional supplements                    |
| OP        | organisierende Pneumonie                        |
| PAH       | Pulmonal-arterielle Hypertonie                  |
| pAVK      | peripher arterielle Verschlusskrankheit         |
| PCR       | Polymerase-Kettenreaktion                       |
| PDE5      | Phosphodiesterase-5                             |
| PDE5i     | Phosphodiesterase-5-Inhibitoren                 |
| PDS       | postprandial distress syndrome                  |
| PH        | Pulmonale Hypertonie                            |
| Pm-Scl-AK | Polymyositis/Sklerodermie-Antikörper            |
| PN        | parenteral nutrition                            |
| PPI       | Protonenpumpen-Inhibitor                        |
| ppm       | parts per million                               |
| PRO       | Patient reported outcomes                       |
| RA        | Rheumatoide Arthritis                           |
| RCS       | Raynaud's Condition Score                       |
| RCT       | Randomisiert kontrollierte Studie               |
| RHK       | Rechtsherzkatheter                              |
| RNP       | Ribonukleoprotein                               |
| RP        | Raynaud Phänomen                                |
| RTX       | Rituximab                                       |
| SBP       | Systolischer Blutdruck                          |
| SF36      | Short Form (36) Gesundheitsfragebogen           |
| sHAQ      | Scleroderma Health Assessment Questionnaire     |
| SCAT      | Intracavernöse Prostaglandin-Injektionen        |
| Scl70     | Anti-Topoisomerase-I AK                         |
| SDF       | sexuelle Dysfunktion                            |
| SIBO      | bakterielle Überbesiedlung                      |
| SNS       | Sakralnervenstimulation                         |
| SpA       | Spondyloarthritis                               |
| sRC       | scleroderma renal crisis (renale Krise bei SSc) |
| SSc       | systemische Sklerose                            |

|         |                                                |
|---------|------------------------------------------------|
| SSc-pHI | primäre SSc-Herzbeteiligung                    |
| SSh     | Sklerodermie Selbsthilfe e.V.                  |
| SNRI    | Serotonin Norepinephrin Reuptake-Inhibitoren   |
| SSRI    | Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren       |
| STARR   | staplerunterstützte transanale Rektumresektion |
| STC     | Slow-Transit-Obstipation                       |
| TENS    | transkutane elektrische Nervenstimulation      |
| TCZ     | Tocilizumab                                    |
| TNFi    | Tumornekrosefaktor-Inhibitoren                 |
| TRM     | therapieassoziierte Mortalität                 |
| TTP     | thrombotisch-thrombozytopenische Purpura       |
| UIP     | usual interstitial pneumonia                   |
| US      | Ultraschall                                    |
| UV      | Ultraviolett                                   |
| VAS     | Visuelle Analog Skala                          |
| WS      | Wirbelsäule                                    |

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

## 1 Allgemeine Angaben zur Erstellung der Leitlinie

### 1.1 Vorbemerkung

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

### 1.2 Begründung der Leitlinie

Die „Leitlinie Diagnostik und Therapie der systemischen Sklerose“ soll dazu beitragen, die Versorgung von Erkrankten mit 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 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 Selbsthilfeorganisationen (Tabelle 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 Kreislaufforschung 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).

| 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 |

| Mandatstragende                 | Fachgesellschaft/ Organisation               | Zeitraum                  |
|---------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|
| 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/<br>Organisation | Zeitraum                  |
| Andrea Grimm                    | DGRh Betreuung                               | 20.09.2020 bis 15.07.2025 |
| Simone Witzel                   | AWMF Betreuung                               | 20.09.2020 bis 15.07.2025 |

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

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. Als Vereinsvorstände vertreten Frau Swantje Arndt und Herr Michael Oeschger die Interessen und Belange von circa 1.200 an SSc-erkrankten Vereinsmitgliedern und haben einen guten Überblick zu deren medizinischen Problemen und Schwierigkeiten im Umgang mit der Erkrankung. Frau Arndt und Herr Oeschger 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 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-Kieferbeteiligung, 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 nicht-systematischen 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. Kapitel 1.4.3 & 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.

#### 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 erneut darüber abgestimmt. Hierzu waren 4 virtuelle Treffen notwendig. Die Konsensfindung erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsenskonferenz (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 Tabelle 4 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.

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

| Beschreibung      | Ausdrucksweise                 | Symbol (fakultativ) |
|-------------------|--------------------------------|---------------------|
| Starke Empfehlung | Soll /Soll nicht               | ↑↑ / ↓↓             |
| Empfehlung        | Sollte /sollte nicht           | ↑ / ↓               |
| Empfehlung offen  | Kann erwogen/verzichtet werden | ↔                   |

Tabelle 3: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

### 1.4.4 Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 4 klassifiziert. Gemäß AWMF-Regelwerk ist eine Zustimmung von > 75% der abstimmenden Mandatstragenden notwendig für einen Konsens mit Annahme der Empfehlung (Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten werden von der Grundgesamtheit der abstimmenden Mandatstragenden abgezogen).

Wird kein Konsensus erzielt, sondern eine mehrheitliche Zustimmung oder kein Konsens bzw. 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 Dissens 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.

| Klassifikation der Konsensusstärke |                               |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Starker Konsens                    | > 95% der Stimmberechtigten   |
| Konsens                            | >75-95% der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung           | >50-75% der Stimmberechtigten |
| Keine mehrheitliche Zustimmung     | <50% der Stimmberechtigten    |

Tabelle 4 Feststellung der Konsensusstärke

## 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-Formularen 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 Interessenskonfliktes (Patente und Eigentümerinteressen) von der Konsensfindung und der abschließenden Abstimmung ausgeschlossen, bleibt aber Mitglied und Coautor der LL-Gruppe. Ein weiteres Mitglied wurde bei fehlenden Angaben zu Interessenskonflikten 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 von 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.

Kontakt Daten Leitliniensekretariat:

Anna Julia Voormann

Geschäftsstelle der DGRh

Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C

10179 Berlin

Tel.: 030 24 04 84 70

Email: [anna.voormann@dgrh.de](mailto:anna.voormann@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 eine Million 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 19-40 pro Millionen 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 cutane (lc) SSc (Hautsklerose nur distal der Ellenbogen- oder Kniegelenke) von der diffus-cutanen (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 pulmonal-arteriellen 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 systemischer Lupus erythematodes, des Sjögren Syndroms, der Myositis oder der rheumatoiden 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):

| 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 Metacarpophalangeal-Gelenke (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        |
| Pulmonal arterielle Hypertonie und/oder interstitielle Lungenerkrankung                                                                              | -                                                                                                    | 2        |
| Raynaud-Syndrom                                                                                                                                      | -                                                                                                    | 3        |
| SSc-spezifische AK (Anti-Zentromer-AK, Anti-Scl-70-AK, Anti-RNA-Polymerase-III-AK)                                                                   | -                                                                                                    | 3        |

*Tabelle 5: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der SSc aus dem Jahr 2014. Bei einer Summe von mindestens 9 Punkten kann die Erkrankung als SSc klassifiziert werden (14); MCP= Metacarpophalangealgelenke, SSc = Systemische Sklerose*

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-Kieferbeteiligung, 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 hohem Maße einer individualisierten Therapie und einer engen interdisziplinären Abstimmung bedarf. Die Empfehlungen zur immunmodulierenden Therapie der entzündlichen Hautveränderungen, der muskuloskelettalen Manifestationen und der Organbeteiligung werden in den einzelnen Kapiteln detailliert dargestellt. Glukokortikoide 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:

|      |                                                                                                                                                                                               |                            |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| I.   | SSc-Erkrankte <u>sollen</u> interdisziplinär versorgt werden                                                                                                                                  | ↑↑<br>Konsens: 100%        |
| II.  | SSc Erkrankte <u>sollen</u> an ein Zentrum für SSc behandelt werden                                                                                                                           | ↑↑<br>Konsens: 100%        |
| III. | Eine frühe Diagnosestellung und eine rasche Therapieeinleitung sind wichtig, um Organschäden zu vermeiden, Schmerzen zu reduzieren und die Beweglichkeit zu erhalten                          | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| IV.  | Patientenschulung und partizipative Entscheidungsfindung <u>sollen</u> Teil der Behandlung sein                                                                                               | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| V.   | Die Aktivität und Ausprägung der SSc <u>sollen</u> durch regelmäßige Untersuchungen, unter Zuhilfenahme der jeweiligen (validierten) Instrumente und diagnostischen Methoden überwacht werden | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| VI.  | Die medikamentöse Behandlung <u>soll</u> sich nach dem individuellen Risikoprofil der Erkrankten, Komorbiditäten und der am schwersten betroffenen Organmanifestation orientieren             | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| VII.  | Patienten-adaptierte physikalische Therapiemodalitäten sowie Kälteschutz, Schutz vor Verletzungen, Nikotinkarenz, Verzicht später Mahlzeiten bei ausgewogener Ernährung und regelmäßige sportliche Betätigung sowie rehabilitative Maßnahmen <u>sollen</u> Teil einer jeden SSc Behandlung sein | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| VIII. | Bei jedem Erkrankten mit SSc <u>sollte</u> eine Teilnahme im DNSS Register und an einer Therapiestudie geprüft werden.                                                                                                                                                                          | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |

## Allgemeine Empfehlungen zu Körperlicher Untersuchung, Labor und Scores bzw. Patientenfragebögen

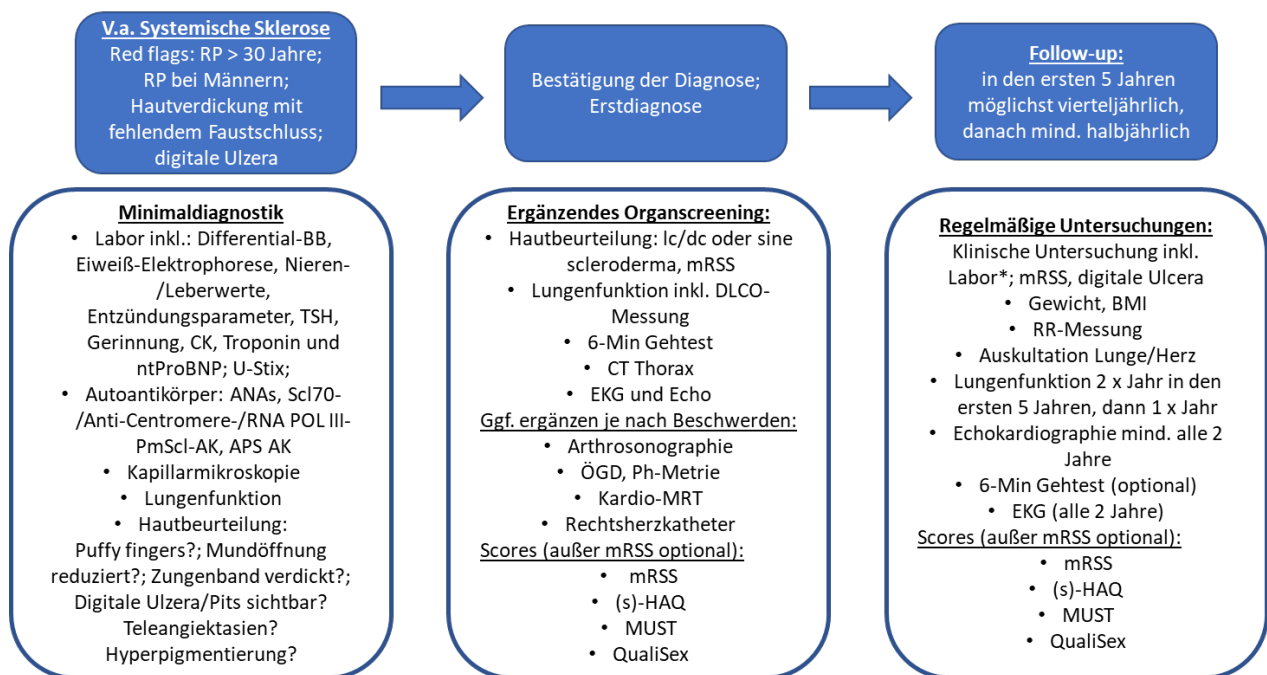


Abbildung 1: Allgemeine Empfehlungen zu körperlicher Untersuchung, Labor und Scores bzw. Patientenfragebögen. DLCO = Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; RP = Raynaudphänomen, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score; MUST = Malnutrition Universal Screening Tool; MRT = Magnetresonanztomographie, s HAQ = scleroderma health assessment questionnaire; ÖGD = Ösophagogastrroduodenoskopie; \*Minimal Empfehlung Labor bei Follow-up: Diff-BB, Krea, Harnstoff, Harnsäure, GOT/GGT, LDH, ntProBNP, U-Stix)

## 2 Empfehlungen zu einzelnen Manifestationen/Organbeteiligungen

### 2.1 Hautsklerose

|     |                                                                                                |                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1.1 | Die Hautsklerose <u>sollte</u> mit Hilfe des modifizierten Rodnan Skin Scores beurteilt werden | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 1.2 | Eine progrediente Hautsklerose <u>soll</u> immunsuppressiv behandelt werden                    | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |

|     |                                                                                                                                     |                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1.3 | Bei Hautsklerose und bei funktionellen Einschränkungen <u>sollen</u> frühzeitig Lymphdrainagen und Physiotherapie eingesetzt werden | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 1.4 | Systemische Glukokortikoide <u>sollten nicht</u> für die Therapie der Hautsklerose eingesetzt werden                                | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 1.5 | Eine etablierte Therapie der Calcinosis cutis ist nicht belegt                                                                      | ↔<br><b>Konsens: 100%</b>  |

### 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 palperten Hautdicke und Hautfältelung wird den untersuchten Hautarealen ein Wert von 0-3 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=BI3EX\\_2PaUc](https://www.youtube.com/watch?v=BI3EX_2PaUc)

Dabei entspricht 0 normaler, nicht verhärteter Haut, die gut fältelbar ist. Beim Wert 1 liegt eine leichte Verhärtung vor, es gelingt noch gut eine Hautfalte zu legen. Bei 2 palpiert 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 mRSS von 51 führen. Idealerweise verwendet man eine Körperzeichnung und trägt die Zahlen ein, wo sie dann automatisch oder händisch summiert werden (Abbildung 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 sklerotisierten 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 ödematösen 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. Allerdings 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-Score 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-Score 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.

### 2.1.2 Pharmakologische und nicht pharmakologische Behandlung der Hautsklerose:

**Modifizierter Rodnan Skin Score (mRSS):**

Gesicht: \_\_\_\_\_

re. Hand: \_\_\_\_\_

re. Finger: \_\_\_\_\_

re. UA: \_\_\_\_\_ re. OA: \_\_\_\_\_

Abdomen: \_\_\_\_\_

re. OS: \_\_\_\_\_

re. US: \_\_\_\_\_

re. Fuss: \_\_\_\_\_

li. Hand: \_\_\_\_\_

li. Finger: \_\_\_\_\_

li. OA: \_\_\_\_\_ li. UA: \_\_\_\_\_

Thorax: \_\_\_\_\_

li. OS: \_\_\_\_\_

li. US: \_\_\_\_\_

li. Fuss: \_\_\_\_\_

Summe der Scores: \_\_\_\_\_

Abbildung 2: Visualisierung des mRSS zur Dokumentation der Hautver dickung

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 Eskalation 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 Mofetil (MMF) oder Mycophenolsäure (MPA) in einer Dosis von bis zu zwei Gramm 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 so genannten „*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 zum Beispiel 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 Tocilizumabgruppe im Vergleich zur Placebogruppe (4, 29, 30). Daten für andere, nicht frühe, nicht entzündliche Stadien liegen nicht vor, so dass 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 Nicht pharmakologische Therapie der Hautsklerose

Auch die nicht-pharmakologische 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, täglicher Aktivität und Fatigue können erfolgreich sein (39, 40).

Daher sollten bei SSc-Erkrankten mit Bewegungseinschränkungen insbesondere der Extremitäten und/oder Herzkreislaufeinschränkungen 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 griesähnliches Material. Es wird vermutet, dass rezidivierende strukturelle Gewebeschäden und eine krankheitsbedingte Minderdurchblutung mit resultierender Hypoxie zu einem erhöhten intrazellulären Calcium-Einstrom und somit zu einer Mineralisation des betroffenen Gewebes führen (41). Basierend auf bisher unveröffentlichten Daten des DNSS, tritt eine Calcinosis cutis, unabhängig von der zugrundeliegenden 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 Standard-Therapie 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, nicht progressiver Verkalkungen sind ausreichend, wohingegen bei progressiver Erkrankung ein individuelles Therapiekonzept unter Berücksichtigung konservativer und operativer Möglichkeiten erarbeitet werden muss (42, 43).

Die medikamentöse und nicht medikamentöse Verbesserung der Perfusion stellt eine wichtige allgemeine Therapieempfehlung dar. Die Perfusionsverbesserung kann sich positiv auf die Calcinosis auswirken und nicht-medikamentös 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 einmal täglich auf die betroffenen Areale oder eine intraläsionale Injektion von Natriumthiosulfats wurde in Fallserien beschrieben (44). Eine retrospektive Analyse an 35 Erkrankten mit Kalzinosen, darunter 6 mit SSc zeigte eine klinische Besserung nach sechs monatiger Behandlung mit topischem 25%-igen Natriumthiosulfat. Bei drei 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 bedingten Schmerzen, Deformitäten, Bewegungseinschränkungen und Hautulzationen empfohlen werden. Ein Debridement wird bei superfiziellen Kalkherden mittels Inzision, Drainage oder Kürettage empfohlen. Eine ausgedehnte chirurgische Intervention ist bei subkutanen oder tieferliegenden Kalzifikationen notwendig (46, 47).

## 2.2 Periphere vaskuläre Störungen

|      |                                                                                                                                                                                   |                     |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1  | Bei Abklärung eines Raynaud-Phänomens (RP) <u>soll</u> die SSc als prognostisch bedeutsame Differentialdiagnose stets erwogen werden                                              | ↑↑<br>Konsens: 100% |
| 2.2  | Regelmäßige Evaluationen <u>sollen</u> bezüglich RP, trophischen Veränderungen und digitalen Ulzera erfolgen                                                                      | ↑↑<br>Konsens: 100% |
| 2.3  | Zur Abklärung eines RP <u>sollen</u> die Kapillarmikroskopie und Auto-Antikörper-Diagnostik eingesetzt werden.                                                                    | ↑↑<br>Konsens: 100% |
| 2.4  | Bei Verdacht auf Digitalarterienverschlüsse <u>sollte</u> das Vorliegen einer Makroangiopathie abgeklärt werden                                                                   | ↑<br>Konsens: 100%  |
| 2.5  | Bei RP <u>kann</u> der Einsatz von Calciumkanalblockern vom Dihydropyridintyp erwogen werden                                                                                      | ↔<br>Konsens: 100%  |
| 2.6  | Beim schweren RP oder bei digitalen Ulzera <u>sollen</u> PDE-5-Inhibitoren oder iv. Prostazyklinanaloga (präferentiell Iloprost) zum Einsatz kommen                               | ↑↑<br>Konsens: 100% |
| 2.7  | Beim refraktären RP <u>können</u> Angiotensin II Rezeptorantagonisten, selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer oder eine topische Behandlung mit nitrathaltigen Salben erwogen werden | ↔<br>Konsens: 94%   |
| 2.8  | Bei digitalen Ulzera <u>soll</u> der Endothelinrezeptor-Antagonist Bosentan zur Anwendung kommen, um neuen Ulzera vorzubeugen.                                                    | ↑↑<br>Konsens: 100% |
| 2.9  | Bei Anhaltspunkten für Digitalarterienverschlüsse <u>kann</u> der Einsatz eines Thrombozytenaggregationshemmers (ASS 100 mg/Tag) erwogen werden                                   | ↔<br>Konsens: 100%  |
| 2.10 | Bei Makroangiopathie und arteriosklerotischen Veränderungen <u>soll</u> eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach aktuell gültigen Leitlinien erfolgen                           | ↑↑<br>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 Missempfindungen

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 zu Grunde. Wenn auch insgesamt selten (schätzungsweise ca. 0.5% aller RP-Fälle), so stellen doch Kollagenosen und hier insbesondere die SSc bedeutsame Differentialdiagnosen des sekundären RP dar (50). Die Rate der Transition von einem zunächst als primär eingeschätztem RP hin zu einem sekundären RP auf dem Boden einer Kollagenose 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 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 Basis-Untersuchung 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 (>50µm), des Kapillarverlusts bis hin zu avaskulären Feldern sowie von Mikro-Hämorrhagien. Drei Stadien des kapillarmikroskopischen Befundmusters bei SSc („scleroderma pattern“) können unterschieden werden (Tabelle 6) (63). Die Inter-Observer-Übereinstimmung ist sehr hoch (62).

|                                   | 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                 | +/-                                         | +/-                   | -                     |

*Tabelle 6 Charakteristische Befunde der Kapillarmikroskopie in verschiedenen Erkrankungsstadien der systemischen Sklerose („scleroderma pattern“).*

In Kombination mit der Auto-Antikörper-Diagnostik 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 einer 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 dorsale Ulzerationen weniger häufig sind. Das Auftreten wiederholter Ulzerationen wird bei bis zu 1/3 der Erkrankten mit SSc angegeben (69, 70).

Mittels nicht invasiver 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 zugrundeliegende progressive Vaskulopathie resultiert in einer akralen Ischämie und kann bis hin zur Gangrän führen. Dies betrifft ca. 1,5 bis 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% Staphylokokkus 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 bzgl. der Aktivitäten (beruflich und privat) aufweisen, die erhebliche Kosten (20.000 bis 24.000 Euro 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 (insb. A. tibialis posterior) und Fuß- bzw. Zehenarterien vorliegt (83-85). Klinisch präsentieren sich Betroffene häufig mit ischämischen Ruheschmerzen der Zehen und Zehennulzera.

### 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 V.a. eine Makroangiopathie der Unterarmarterien sollte die CW-Doppler-basierte systolische Druckmessung der Arteriendruckwerte 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-Doppler-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 zeitaufwändig. 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 erlaubt die Darstellung der Hand- und Fingerarterien mit hoher Auflösung. Sowohl Schnittbildgebung als auch DSA bleiben jedoch in aller Regel ohne diagnostischen bzw. differentialdiagnostischen 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 pAVK der unteren Extremitäten bei SSc und bedingt durch weitere Einflussfaktoren (z.B. Mediasklerose 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 einfach durchzuführende alternative Methode ist die segmentale Oszillographie für die Etagenlokalisierung 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

#### **Calcium-Kanal-Blocker (CKB)**

CKB sind die Erstlinientherapie des RS 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-I-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 Placebo (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 nicht selektiven 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 Meta-Analyse 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 Placebo-kontrollierte klinische Studie mit Tadalafil diesbezüglich positiv war (100), eine Studie mit Sildenafil allerdings negative Ergebnisse aufwies (101).

### ***Prostacyclin-Analoga***

In einer systematischen Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien, die insgesamt mehr als 300 Erkrankte umfassten, war Iloprost das einzige Prostacyclin-Analogon (Prostaglandin I<sub>2</sub>), welches das RP verbesserte (92). Die Dosierung und die Anzahl der Behandlungstage waren dabei sehr unterschiedlich (91). Alprostadil (Prostaglandin E<sub>1</sub>) scheint keinen Langzeit-Nutzen zu haben, stellt aber eine Alternative zu Iloprost für die kurzfristige Therapie zum Beispiel schwerer digitaler Ischämien dar (102). Die Effekte von Iloprost halten im Allgemeinen 4-8 Wochen an; die Therapie muss meist mehrfach im Jahr wiederholt werden. Ein häufig eingesetztes Applikationsschema für Iloprost ist eine Infusion von maximal 2 ng/kg KG/Minute über 6h und für 3-5 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 Alprostadil wird in einer Dosierung von 40 µg über 2 Stunden 2 x tgl. verabreicht. Zur Gesamtdauer der Applikation (3 Tage, 5 Tage oder länger) ist keine Datenbasis in Bezug auf das RS bei SSc vorhanden. Intravenöse Prostacyclin-Analoga 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 Placebo eine Reduktion der Anfallsschwere und –häufigkeit sowie eine Abnahme der mittleren Ulcusgröße der behandelten Hand bei 17 Betroffenen mit sekundärem RP bei SSc unter topischer Nitratherapie berichtet (104). Eine größere, multizentrische randomisierte Studie an 209 Betroffenen (60% mit sekundärem RS bei SSc) zeigte, dass eine spezielle topische Nitroglyzerin-Formulierung den RCS gegenüber Placebo signifikant reduzieren konnte (primärer Endpunkt), wenn auch die Frequenz und Intensität der Raynaud Attacken (gemessen mittels VAS) lediglich nicht-signifikant gesenkt werden konnten. In Deutschland ist Nitroglyzerinsalbe ausschließlich zur Behandlung von Hämorrhoiden zugelassen. Empfehlungen zu Modus und Häufigkeit der off-label Anwendung für das RP liegen nicht vor. Die Kombination mit PDE5i ist kontraindiziert (105).

**Endothelin-Rezeptor Antagonisten (ERA)**

Zwei randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass eine Behandlung mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan das Entstehen neuer DU signifikant vermindert, 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 Anämie 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 zwei randomisierte Placebo-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 Placebo 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 Placebo (112, 113). Die kleinere der beiden Studien (n = 36) verglich Atorvastatin in der Dosierung von 20 mg/Tag mit Placebo und hatte als eigentliche Endpunkte lediglich Surrogatparameter der mikrovaskulären Struktur und Funktion (113). Der primäre

Studienendpunkt der größeren der beiden Studien (84 Betroffene mit fortbestehendem RP bei SSc trotz Therapie mit Vasodilatoren), die Häufigkeit neuer DU nach 4 Monaten, wurde unter Atorvastatin 40 mg/Tag gegenüber Placebo 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 Analog-Skala 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 Aminafton 2 x 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), Pentoxiphyllin 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 Tabelle 7 zusammengefasst. Abbildung 3 gibt den von der Leitliniengruppe empfohlenen Behandlungsalgorithmus wieder.

### **2.2.8 Nicht medikamentöse Therapieansätze**

Für die digitale Sympathektomie wurden Therapieerfolge überwiegend aus retrospektiven Fallserien berichtet (120). Ein Nutzenbeleg aus prospektiven RCTs steht aus, so dass 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 präferentiell 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.

| Medikament | Applikation | Dosis |
|------------|-------------|-------|
|------------|-------------|-------|

|                                                           |            |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amlodipin (CKB)                                           | Oral       | 5 mg bis 10 mg tgl.                                                                              |
| Nifedipin (retardiert) (CKB)                              | Oral       | 10 mg bis 40 mg tgl.                                                                             |
| Sildenafil (PDE5i)                                        | Oral       | 20 mg tgl., sukzessive Steigerung auf 3x 20 mg tgl. möglich                                      |
| Tadalafil (PDE5i)                                         | Oral       | 20 mg tgl.                                                                                       |
| Losartan (ARB)                                            | Oral       | 50mg bis 100mg tgl.                                                                              |
| Fluoxetin (SSRI)                                          | Oral       | 10mg bis 20mg 1x tgl.                                                                            |
| Prazosin (Alpha-Rezeptor-Blocker)                         | Oral       | 0,5 mg 2x tgl., sukzessive Dosissteigerung bis maximal 3 x 2 mg tgl.                             |
| Bosentan (ERA) (zugelassen zur Rezidivprophylaxe von DUs) | Oral       | 62,5 mg 2x tgl. über 4 Wochen, dann Steigerung auf 2 x 125 mg                                    |
| Iloprost (PG E2 Analogon)                                 | Intravenös | 2ng/kg KG/Minute über 6h für 3-5 Tage, in schweren Fällen Applikationsdauern von 10 bis 21 Tagen |
| Alprostadil (PG I2 Analogon)                              | Intravenös | 40 µg über 2 Stunden 2 x tgl.<br>Optimale Applikationsdauer unklar                               |
| Aminafion                                                 | Oral       | 2 x 75 mg                                                                                        |
| ASS                                                       | Oral       | 1x 100 mg tgl.                                                                                   |
| Atorvastatin                                              | Oral       | 10 mg 1x tgl., Dosissteigerung bis maximal 80 mg tgl.                                            |

Tabelle 7 Medikamente und Dosierungen für die Behandlung von RP und DU, modifiziert nach (126). CKB = Calcium Kanal Blocker; DU: digitale Ulzera; PDE5i = Phosphodiesterase-5-Inhibitoren; ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist; RP: Raynaud Phänomen ARB = Angiotensin-1-Blocker; SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

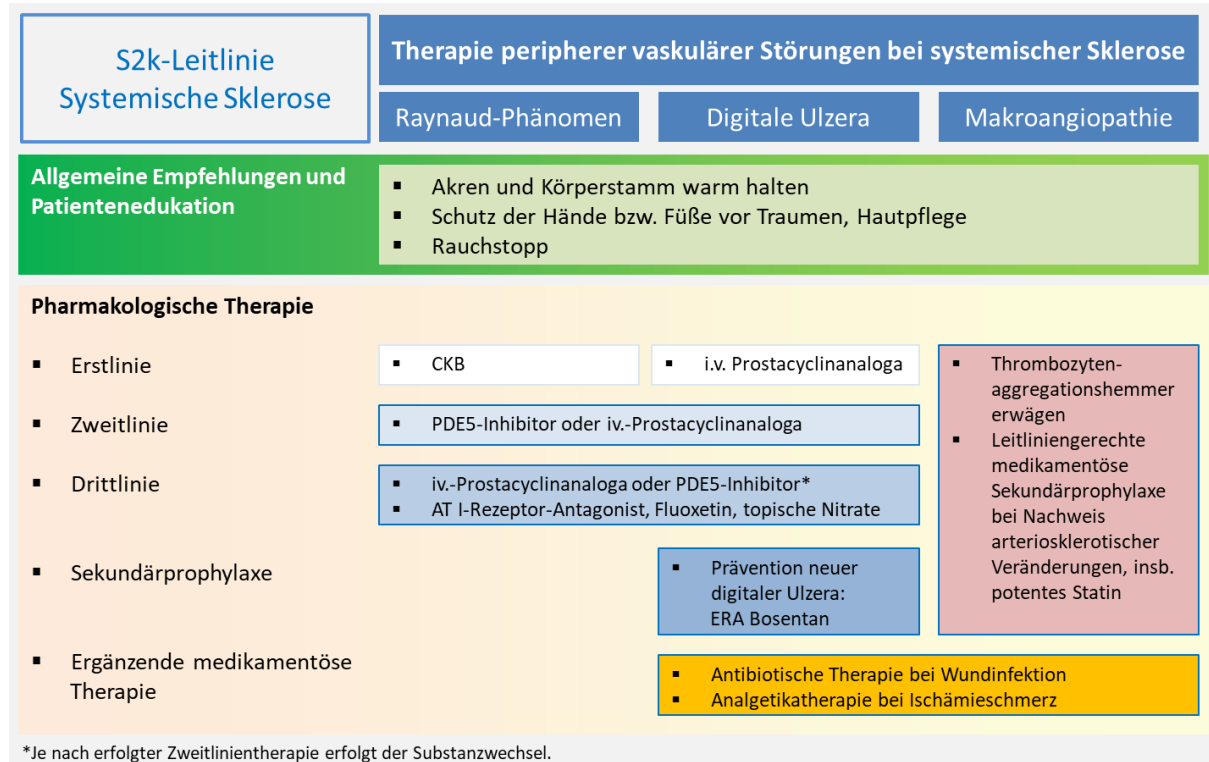


Abbildung 3: Empfohlener Behandlungsalgorithmus peripherer vaskulärer Störungen bei systemischer Sklerose. CKB = Calcium-Kanal-Blocker; ERA = Endothelin-Rezeptorantagonist; PDE5 = Phosphodiesterase 5; ATI, Angiotensin I.\*

## 2.3 Lungenbeteiligung bei SSc

|     |                                                                                                                                                                                                 |                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 3.1 | Bei Erstdiagnose einer SSc <u>sollen</u> Auskultation, Lungenfunktion (mit DLCO-Bestimmung) und eine Dünnschicht-CT Thorax-Untersuchung erfolgen                                                | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 3.2 | Bei allen SSc Erkrankten <u>sollen</u> regelmäßige Auskultationen der Lunge und Lungenfunktions-Tests erfolgen. Bei neuen Auffälligkeiten <u>soll</u> eine Dünnschicht-CT Thorax ergänzt werden | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 3.3 | Bei SSc-ILD Erkrankten mit einer nachgewiesenen Progression der SSc-ILD oder Risikofaktoren <u>soll</u> eine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden                                      | ↑↑<br><b>Konsens: 87%</b>  |
| 3.4 | Bei SSc-ILD <u>sollte</u> eine antifibrotische Therapie durchgeführt werden                                                                                                                     | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 3.5 | Bei SSc-ILD und GERD <u>sollen</u> PPIs eingenommen werden                                                                                                                                      | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |

### 2.3.1 Epidemiologie und Prognose der SSc-ILD

Die Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) kommt bei der SSc sehr häufig vor und ist neben der pulmonal arteriellen 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 nicht-spezifische 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 20-40% (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 einher gehen, 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 erhöhter 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 FVC und DLco sowie eine zusätzliche pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) (18, 129, 132). Betroffene mit progressiver ILD weisen zudem 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 Computertomographie (CT) der Lunge bei Erstdiagnose zur Basisuntersuchung. Das CT-morphologische Ausmaß einer Fibrose und die Ausprägung des Knisterrassels korrelieren (133). Die CT soll in einer dünn-schichtigen Volumentechnik HR-CT 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 Ösophagusmotilitätsstörung 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 mindestens einer Spirometrie und wenn verfügbar Bodyplethysmographie sowie einer Diffusionsmessung sollen insbesondere in den ersten drei Jahren regelhaft (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 eine reduzierte 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 Verlaufuntersuchung gut verwendbar.

Der 6-Minuten Geh-Test (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  $< 10\%$  sind nur für einen kleinen Teil beschrieben (137). Progress aber auch Stabilisierung und Verbesserung sollen durch Lungenfunktionstest, Diffusionstestung, 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 IL-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 verbessertem Therapieansprechen korrelieren (25). Die *Scleroderma Lung study II* verglich (orales) CYC (12 Monate 2mg/kg/Tag) mit MMF (2x 1500mg/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 und H<sub>2</sub>-Antagonisten die Wirkspiegel von MMF um 33 % bzw. um 22 % reduzieren, weswegen MMF zeitversetzt zum PPI/H<sub>2</sub>-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 sechs 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 Placebo (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 Stammzell-Transplantation (143).

Die Rolle der systemischen GC bei der SSc-ILD ist unklar 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 Gesamt-Überleben 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 (siehe hierzu Kapitel 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 Diarrhoe-Neigung 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 sechs Monaten. Im Vergleich zu Placebo gab es aber keinen signifikanten Unterschied mit einer Tendenz zu einem besseren Ergebnis aber mehr Nebenwirkungen im Vergleich zum Placeboarm, der nur MMF enthielt (150). Pirfenidon sollte daher nur bei Unverträglichkeit von Nintedanib erwogen werden.

#### 2.3.5 SSc-ILD: Protonenpumpeninhibitoren

Eine retrospektive Datenauswertung des DNSS-Registers im Jahr 2023 hatte gezeigt, dass 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 Nicht-medikamentöse Therapien

Generell sollten bei der SSc-ILD wie auch bei anderen ILDs nicht medikamentöse Therapien wie Impfungen zur Infektionsprophylaxe, die Rehabilitation, Raucherentwöhnungsmaßnahmen (134, 152, 153) und eine eventuell indizierte Sauerstofflangzeittherapie nach Empfehlungen der Leitlinie angewendet werden (154). Betroffene mit einem Abfall der O<sub>2</sub>-Sättigung auf < 85% im 6-MWT benötigen eine O<sub>2</sub>- Supplementation beim Gehen. Die Art der mobilen O<sub>2</sub>-Versorgung muss getestet

werden und unter O<sub>2</sub> Zufuhr mit dem verschriebenen Gerät sollte die O<sub>2</sub>-Sättigung im 6-MWT nachweislich > 85% betragen. Bei einem PaO<sub>2</sub> < 55mmHg in Ruhe benötigen Erkrankte eine O<sub>2</sub> 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 Fibrose-Entitäten ist (155, 156). Die häufigste Todesursache ist die Infektion nach LTX (156). Bei SSc Betroffenen sind - neben der oft unkontrollierten Grunderkrankung - die Ösophagusmotilitätsstörung und die rezidivierende Aspiration daher ein häufiges Ausschlusskriterium.

## 2.4 Pulmonal(arterielle) Hypertonie

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 4.1 | Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie bei SSc <u>sollen</u> gemäß den Leitlinien kardiologischer und pneumologischer Fachgesellschaften erfolgen                                                                                                      | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 4.2 | Bei der SSc <u>soll</u> eine jährliche Risikobeurteilung bezüglich einer pulmonalen Hypertonie durchgeführt werden. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung <u>sollten</u> Biomarker (z.B. NT-proBNP) bestimmt und eine Echokardiographie erwogen werden     | ↑<br><b>Konsens: 83%</b>   |
| 4.3 | Ausgehend von den Befunden des Screenings <u>soll</u> die Indikation für eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung überprüft werden (z.B. nach DETECT Algorithmus). Auch bei einer ungeklärten persistierenden Dyspnoe soll ein Rechtsherzkatheter durchgeführt werden | ↑↑<br><b>Konsens: 83%</b>  |
| 4.4 | Die initiale Therapie einer pulmonal arteriellen Hypertonie <u>soll</u> bei fehlenden Kontraindikationen mit einer Kombination aus Endothelin-Rezeptorantagonist und Phosphodiesterase-5-Inhibitor erfolgen                                                       | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |

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

Eine pulmonale Hypertonie (PH) tritt bei SSc häufig auf. Die Prävalenz der pulmonal-arteriellen 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 inkl. 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 forcierten Vitalkapazität (FVC) von  $\geq 40\%$  und einer Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid (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 Herzerkrankungen
- Bei SSc-Betroffenen, bei denen Dyspnoe nach nicht-invasiver Abklärung unerklärt bleibt, wird eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung (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 Leitlinien-Empfehlung, dass alle PAH-Betroffene initial mit einer Kombination aus Endothelin-Rezeptorantagonist (ERA) (z.B. Bosentan, Macitentan, Ambrisentan) und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren behandelt werden sollten und nicht mit einer Monotherapie, es sei denn, sie haben zusätzlich ein andere PH-Form (160).

### 2.5 Herzbeteiligung bei SSc

|     |                                                                                                                                                                                  |                            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 5.1 | Eine Herzbeteiligung <u>soll</u> initial durch Anamnese, körperliche Untersuchung, Biomarker (Troponin, BNP/NT-proBNP), EKG, Langzeit-EKG und Echokardiographie evaluiert werden | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|

|     |                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 5.2 | Bei Hinweisen auf eine SSc-Herzbeteiligung <u>sollte</u> ein Kardio-MRT durchgeführt werden. Verlaufskontrollen sollten nach individueller Abwägung erfolgen                                                                                       | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 5.3 | Eine Myokardbiopsie zur Abklärung einer primären SSc-Herzbeteiligung <u>soll nicht</u> routinemäßig durchgeführt werden                                                                                                                            | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 5.4 | Bei Verdacht auf eine primäre SSc-Herzbeteiligung <u>sollte</u> das akute Koronarsyndrom als Differentialdiagnose erwogen werden und gemäß der aktuellen kardiologischen Leitlinie abgeklärt werden                                                | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 5.5 | Eine Therapie mit Antiarrhythmika, medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, KHK-Therapie, Schrittmacher- bzw. Kardioverter-Defibrillator-Therapie und elektrophysiologische Ablationen <u>sollten</u> gemäß den kardiologischen Leitlinien erfolgen | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 5.6 | Bei Erkrankten mit einer primären SSc-Herzbeteiligung <u>sollte</u> eine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden                                                                                                                             | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 5.7 | Zur Verlaufskontrolle bei SSc-Herzbeteiligung <u>sollten</u> mindestens alle 6 Monate BNP/NT-proBNP und Troponin-bestimmt, und mindestens einmal jährlich eine Echokardiographie sowie ein Ruhe-EKG und ein Langzeit-EKG durchgeführt werden       | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |

### 2.5.1 Epidemiologie, Pathophysiologie und Prognose der SSc-Herzbeteiligung

Die *World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association* definiert primäre SSc-Herzbeteiligung (SSc-pHI) als kardiale Manifestationen, die primär der SSc zuzuschreiben sind und nicht anderen Ursachen (z.B. Tabakabusus) oder Komplikationen (z.B. Medikamententoxizität durch CYC). Auch nicht-kardiale SSc-Manifestationen, die sich sekundär auf das Herz auswirken (z.B. PAH) sind nicht gemeint. SSc-pHI 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 Herzklappen können von der SSc-pHI betroffen sein. Als Komplikationen treten Arrhythmien, Herzinsuffizienz sowie diastolische Relaxationsstörung auf. Selbst Letztere stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität dar.

SSc-pHI 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-Herzbeteiligung: 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 Stunden 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-pHI 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 sind oft retrospektiv und teils widersprüchlich. Kürzlich veröffentlichte Studien sprechen für eine prognostische Bedeutung (162, 163). Die 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 Differentialdiagnose 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 Echokardiographie-Parameter bei Herzbeteiligung nach einer aHSCT (168).

Nintedanib zeigte in einer Pilotstudie an 20 SSc-Erkrankten eine Verbesserung des kardialen Ödems und der rechtsventrikulären Auswurfraction (169).

Die mehrfach beschriebene hochdosierte GC-Therapie muss aufgrund des erhöhten Risikos einer renalen Krise sehr kritisch diskutiert werden. Bei einer hochdosierten 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, Carvedilol oder Nebivolol zum Einsatz kommen.

Die *World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association* empfiehlt die genannten Verlaufskontrollen. Bezüglich des Kardio-MRTs gilt 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 MR-tomographisch gesicherten Fibrose oder Myokarditis) durchgeführt werden.

## 2.6 Zahn-Mund-Kieferbeteiligung

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 6.1 | Bei SSc-Erkrankten <u>sollte</u> initial und mindestens einmal jährlich eine genaue Erhebung von Zahn- und Parodontalstatus und die Inspektion aller Mundschleimhautregionen erfolgen, insbesondere bei einer eingeschränkten Mundöffnung                                                                                                                 | ↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 6.2 | Zur Erfassung einer Verbreiterung des Parodontalspaltes (Frühsymptom) und von Knochenresorptionsprozessen (Spätsymptom) sollte eine radiologische Diagnostik durchgeführt werden                                                                                                                                                                          | ↑<br><b>Konsens: 94%</b>  |
| 6.3 | In Abhängigkeit vom Schweregrad der Mitbeteiligung des Kauorgans und einer eingeschränkten Hand- und Fingermobilität bei SSc-Betroffenen <u>sollte</u> individuell festgelegt werden, wie häufig Zahnstein und weiche bakterielle Beläge (Plaque/Biofilm) entfernt werden müssen                                                                          | ↑<br><b>Konsens: 94%</b>  |
| 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 | ↑<br><b>Konsens: 89%</b>  |

### 2.6.1 Epidemiologie, Pathophysiologie und Prognose der Zahn-Mund-Kieferbeteiligung

Bei der SSc führt die Beteiligung der Dermis zu einer pathognomonischen Physiognomie, die ähnlich der Raynaud-Symptomatik oder der frühen Ausbildung einer Frenulumsklerose des Zungenbändchens (Skleroglosson) der eigentlichen Diagnose vorseilen 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. Mit Hilfe der „mouth handicap in systemic sclerosis“-Skala (MHSS) 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 kann durch eine kutane und labiale Sklerose eine funktionelle Einschränkung des Kauapparates und eine damit einhergehende Dysphagie entstehen. Die Fibrose der perioralen Region mit der Retraction der Lippen führt zur perioralen Fältelung („Tabakbeutelmund“) und im nachfolgenden Verlauf zu einer eingeschränkten Mundöffnung (< 40 mm Zahnreihenabstand (Interinzisalabstanz)). 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-Kieferbeteiligung: 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 Meta-Analyse für Fall-kontrollierte Studien untersuchten Zhang et al. den oralen Status bei SSc-Erkrankten (176). Die größtmögliche individuelle interinzisale Distanz war bei den SSc-Erkrankten signifikant eingeschränkt. Die Parodontitis-Prävalenz, 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 Zahnreinigung und eine frühzeitig eingeleitete Parodontitis- Therapie unerlässlich.

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie wurden 50 SSc-Erkrankte und 42 Gesunde eingeschlossen (177). Die Parodontitis-Häufigkeit war in der SSc-Gruppe höher als in der gesunden Kontroll-Gruppe. Dabei zeigten die SSc-Erkrankten ein charakteristisches Muster einer Parodontitis mit einer geringen Sondierungstiefe, einer höheren Gingiva-Rezession, einem höheren parodontalen Attachment-Verlust und einem geringeren gingivalen Blutungs-Index. 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 durchgeführten 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 mit Hilfe 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 Parodontopathie 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 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, Panormaschichtaufnahmen, 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 Parodontalspalt, das sogenannte 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 bis 0,21mm 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 SSc-bedingten 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 fortgeschrittenen Krankheitsstadiums. Ihre differenzialdiagnostische Bedeutung ergibt sich aus der Tatsache, dass diese Resorptionserscheinungen im Rahmen von Systemerkrankungen nur bei der SSc auftreten. Auch Kiefergelenksbeschwerden sind häufig mit der SSc verbunden und können die Folge einer Resorption des Unterkiefers sein. Klinische Anzeichen einer Kiefergelenksdysfunktion sind Schmerzen, Kiefergelenkgeräusche und eine Beeinträchtigung der Unterkieferbewegungen. Charakteristische Befunde der Magnetresonanztomographie (MRT) sind Gelenkflächen- und Knochenveränderungen.

### 2.6.3 Zahn-Mund-Kieferbeteiligung: Therapie

Verschiedene zahnärztliche Behandlungsstrategien stehen bei der Mitbeteiligung des Kauorgans bei systemischer Sklerose zur Verfügung (Tab. 8). Die Wiederherstellung der Funktion geschädigter oder verlorengegangener 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 circa 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 fünf Einzelfallberichten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde für 38 inserierte Implantate über eine mittlere Nachkontrollzeit von 38,3 Monaten eine gewichtete mittlere Implantat-Überlebensrate von 97,4% ermittelt (183).

Wegen des niedrigen Evidenz-Levels 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 bisher größten Fallserie mit dem längsten Beobachtungszeitraum ergab sich für 20 SSc-Erkrankten 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).

| Orofaziale Symptome                                                    | Mögliche Therapieoptionen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eingeschränkte Mundöffnung (< 40 mm Interinzisaldistanz)               | Orofaziale Physiotherapie, z.B. manuell, z.B. mechanischer Kieferbewegungstrainer                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Eingeschränkte Protrusions- und Laterotrusionsbewegungen der Mandibula | Bilaterale Kommissurotomie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Gefühl des trockenen Mundes, Hyposalivation, Xerostomie                | Speichelersatzstoffe, Zucker-freie Kaugummi zur mastikatorischen Stimulation der Speichelproduktion<br><br>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<br><br>Fluoridierung mit Gelen oder Lösungen zur Reduktion der Entstehung von kariösen Läsionen<br><br>Applikation von antibakteriellen Lösungen zur Kompensation des fehlenden antibakteriellen, antiviralen und antifungalen Effektes des Speichels<br><br>Kariestherapie, endodontische Therapie |
| Mundschleimhautläsionen                                                | Applikation topischer Antiseptika<br><br>Applikation von Oberflächenanästhetika vor einer Mahlzeit zur Reduktion des Schmerzes beim Kauen<br><br>Biopsien bei suspekten Mundschleimhautbefunden                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Cave: Hohes Risiko des Übersehens von Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut aufgrund einer Mikrostomie („doctor’s delay“)                                                                                                                                                                                                              |
| Intraorale Teleangiektasien                                                                                                                                                                                                                                                       | In der Regel keine Therapie<br><br>Bei Blutungen: intensives gepulstes Licht, Laser                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kiefergelenkanomalien<br><br>Skeletale Veränderungen im Gesichtsbereich<br><br>Protrusion des anterioren unteren Gesichtsbereiches<br><br>Mandibula-Resorptionen<br><br>Veränderungen der Zahnokklusion                                                                           | In der Regel keine Therapie<br><br>Mandibuläre/maxilläre Osteotomien, Kondylarresektion, Genioplastik<br><br><br><br>In der Regel zunächst reversible Therapie (z. B. in Form einer Schienentherapie), dann Wiederherstellung einer physiologischen Okklusion                                                                                 |
| Neuropathischer Schmerz, insbesondere schwere Neuralgien im Versorgungsgebiet des N. trigeminus<br><br>Schmerzen im Kiefergelenk (CMD-Arthralgie)<br><br>CMD-assoziierte Kopfschmerzen und/oder Myalgien während des Kauens<br><br>Dysphagie<br><br>Dysgeusie<br><br>Stomatodynie | Amitriptylin, Nortryptilin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Gabapentin<br><br><br><br>Schienentherapie, Pharmakotherapie (z.B. Analgetika), CMD-spezifische Physiotherapie<br><br>Evtl. Schienentherapie, CMD-spezifische Physiotherapie                                                                                                          |
| Reduzierte Anzahl von Zähnen, Zahnlosigkeit                                                                                                                                                                                                                                       | Überprüfung, ob eine reduzierte Anzahl von Zähnen die oralen Funktionen aufrechterhält (z. B. Konzept der verkürzten Zahnreihe)<br><br>Festsitzender/herausnehmbarer Zahnersatz<br><br>Bei Sklerodermie-bedingten Mundschleimhautläsionen weichbleibende Unterfütterung des herausnehmbaren Zahnersatzes<br><br>Implant-gestützter Zahnersatz |

Tabelle 8: Orofaziale Symptome bei SSc und mögliche Therapieoptionen; Abkürzung: CMD = Craniomandibuläre Dysfunktion

## 2.7 Gastrointestinale Beteiligung

|     |                                                                                                                                                                           |                            |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 7.1 | SSc Erkrankte <u>sollten</u> regelmäßig nach Funktionsstörungen des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes befragt werden                                             | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 7.2 | Bei Refluxbeschwerden und einer erfolglosen probatorischen Refluxtherapie oder bei Alarmsymptomen soll eine Endoskopie durchgeführt werden                                | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 7.3 | Das Management der Erkrankten mit Hinweisen auf eine Refluxkrankheit (GERD) bzw. Dysphagie sollte gemäß der aktuellen Reflux-Leitlinie (186) durchgeführt werden          | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |
| 7.4 | SSc Betroffene sollten mittels Gewichtsangaben und eines validierten Instrumentes (z.B. Malnutrition Universal Screening Tool, MUST) auf Mangelernährung gescreent werden | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>  |

### 2.7.1 GIT-Beteiligung bei SSc: Epidemiologie, Pathophysiologie und Prognose

Der Gastrointestinaltrakt (GIT) ist das am zweithäufigste betroffene Organsystem bei SSc (186-192). Alle Abschnitte des GIT können hierbei betroffen sein (Tabelle 9, 10). So ist 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 ist bei einer Störung des GIT signifikant erhöht. So ist 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 (186, 188) (170-175, 187, 189, 190, 192-197). Hierbei finden sich Ösophagusmotilitätsstörungen mit Dysphagie, gastroösophagealem Reflux, Sodbrennen und Regurgitation. Durch die ÖGD werden eine Refluxösophagitis, eine Helicobacter pylori Infektion, Ösophagusstrikturen, 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 Tumore) 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, Barrettkarzinom) zu diagnostizieren. Die Notwendigkeit einer endoskopischen Abklärung

von therapierefraktären Beschwerden wird untermauert durch die Tatsache, dass in 49 % relevante Befunde erhoben werden (195, 198).

Die SSc-Erkrankten mit Reflux und Ösophagusmotilitätsstörungen unterscheiden sich diesbezüglich nicht grundsätzlich von anderen Betroffenen mit GERD. Eine GERD liegt vor, wenn durch Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre belastigende 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
- nicht erosive Refluxkrankheit (NERD), typische, die Lebensqualität beeinträchtigende Refluxsymptome ohne Nachweis endoskopischer Läsionen
- thorakale Schmerzen, GERD als eine wesentliche Ursache des nicht-kardialen 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: V. a. Blutung und Stenosen
- Barrett-Ösophagus, Metaplasie vom intestinalen Typ des distalen Ösophagus mit potentieller 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 refraktären 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 soll 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 kombinierter 24h-pH-Metrie-Impedanzmessung

je nach Fragestellung ohne bzw. unter fortgesetzter PPI-Medikation zur Differenzierung eines persistierenden sauren oder nicht sauren Refluxes, eines hypersensitiven Ösophagus oder nicht Reflux bedingten Beschwerden erfolgen. Konklusive Evidenz für die Diagnose GERD liegt vor, wenn in der Funktionsdiagnostik eine pathologische pH-Metrie mit einer Säure-Expositions-Zeit > 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 Refluat und Speiseröhrenwand durch die verminderte Clearanceleistung der tubulären Speiseröhre verlängert. Eine HRM sollte vor operativer Versorgung der GERD durchgeführt werden (Tabelle 12). Die kombinierte 24h-pH-Metrie-Impedanzmessung erlaubt die Erfassung eines erhöhten sauren bzw. nicht-sauren Reflux, die Höhe des Refluates in der Speiseröhre und die Korrelation zwischen Refluxepisodes und Beschwerden (195).

| Manifestationsarten der Gastroösophagealen Beteiligung                                                                        | Symptome, Diagnostik und Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Refluxbeschwerden ohne Alarmsymptome                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allgemeinmaßnahmen (Änderungen des Lebensstils, Gewichtsabnahme, Erhöhung des Kopfendes des Bettes, Linksseitenlage, Zwerchfelltraining, Bauchatmung, Vermeidung von Spätmahlzeiten, Rauchstopp, Diät)</li> <li>- Zeitbegrenzte probatorische säurehemmende Therapie mit PPI in Standarddosis gemäß dem Zulassungsstatus der einzelnen Präparate</li> <li>- Probatorisch andere Antirefluxpräparate (z. B. H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, Alginat, Antazida)</li> </ul> |
| Gesicherte oder wahrscheinliche GERD und unzureichendes Ansprechen auf Standarddosis PPI                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- PPI Wechsel</li> <li>- Dosisverdopplung PPI (1–0-1)</li> <li>- Kombinationstherapie mit einem anderen Wirkprinzip, z. B. Alginat</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Unzureichendes bzw. fehlendes Ansprechen auf eine über mindestens 8 Wochen adäquat durchgeführte (doppelte Standarddosis) PPI | <ul style="list-style-type: none"> <li>- weiterführende Abklärung durch Ösophagogastrroduodenoskopie bzw. Ösophagusfunktionsdiagnostik ohne vorangegangene Diagnostik</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Konklusive endoskopische Evidenz GERD                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erosive Refluxläsion LA C oder D</li> <li>- Barrett-Ösophagus (histologisch &gt; 1 cm)</li> <li>- Peptische Stenose</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Therapierefraktäre GERD und nicht konklusive Endoskopie                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ösophagusfunktionsdiagnostik durch hochauflösende Ösophagusmanometrie (HRM) und kombinierter 24h-pH-Metrie-Impedanzmessung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Unkomplizierte GERD (NERD, leichter Refluxösophagitis Los Angeles Grad A/B)                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Langfristige medikamentöse Management an den Symptomen ausgerichtet</li> <li>- Eine Übertherapie soll vermieden werden</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Manifestationsarten der Gastroösophagealen Beteiligung                                                                 | Symptome, Diagnostik und Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komplizierte GERD (Refluxösophagitis Grad C/D, peptische Striktur)                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- PPI-Dauertherapie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Komplizierte GERD (Refluxösophagitis Grad C/D, peptische Striktur) und unzureichendem Ansprechen auf PPI Dauertherapie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indikationskriterien Antirefluxoperation: Sollte bei langjährigem gesichertem Reflux und bei komplizierter GERD (z.B. LA Grad C/D, peptische Striktur) und unzureichendem Ansprechen auf PPI-Dauertherapie angeboten werden</li> <li>- Eine laparoskopische Fundoplicatio ist operative Therapie der ersten Wahl</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
| GERD mit Verdacht auf eine extraösophageale Manifestation bzw. bei Reflux-Thoraxschmerz                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- PPI-Therapie in doppelter Standarddosis (1-0-1) für 12 Wochen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bei nicht mehr notwendiger PPI-Therapie                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soll die Behandlung beendet werden</li> <li>- Dieses kann ausschleichend erfolgen unter Hinzunahme einer Bedarfsmedikation im Falle von Durchbruchsymptomen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Refluxsymptome bzw. GERD und Helicobacter pylori                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein Test auf eine H. pylori-Infektion impliziert im Erwachsenenalter im Falle eines Erregernachweises eine Therapieindikation. Die Entscheidung für eine mögliche Eradikationsbehandlung sollte demnach vor der Diagnostik getroffen werden (196)</li> <li>- Eine gastroösophageale Refluxerkrankung stellt per se keine Indikation für eine H. pylori-Testung dar</li> <li>- Bei Patienten mit geplanter oder laufender PPI-Dauertherapie sollte eine Testung auf H. pylori erfolgen (196)</li> <li>-</li> </ul> |

Tabelle 9 Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) nach den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien (195) (196)

### 2.7.3 GIT-Beteiligung bei SSc: andere Manifestationen

| Manifestationsarten der SSc GIT-Beteiligung                                                                                                                                                  | Symptome, Diagnostik und Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gastroparese</b> Chronisch verzögerte Magenentleerung ohne endoskopische mechanische Obstruktion, schwierige Abgrenzung gegenüber Funktioneller Dyspepsie (Reizmagen) (188, 193, 199-204) | <p><b>Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Übelkeit, Völlegefühl Oberbauchschmerzen, frühe Sättigung, Aufstoßen, Erbrechen</li> </ul> <p><b>Diagnostik (DD Dyspepsie (Reizmagen))</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Magenentleerungsszintigraphie (Goldstandard, nur bedingte Korrelation der Magenentleerungszeit mit der klinischen Symptomatik)</li> </ul> |

| Manifestationsarten der SSc<br>GIT-Beteiligung            | Symptome, Diagnostik und Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endoskopische Dehnbarkeitsmessung (Endoflip) der Pylorusregion</li> </ul> <p><b>Therapie</b></p> <p><u>Diätetisch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u.a. fettreduzierte und ballaststoffarme Ernährung, mehrere kleinere Nahrungsportionen</li> <li>- bei Therapieresistenz PEG, Jejunostomie, befristete parenterale Zusatzernährung</li> </ul> <p><u>Medikamentöse Therapie (keine Placebo-kontrollierten Vergleichsstudien, symptomorientiert):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prokinetika<br/>Dopamin-2-Antagonisten (Metoclopramid und Domperidon)<br/>Motilin - Rezeptor-Agonisten (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, insbesondere für die kurzfristige Anwendung über 1-4 Wochen) in niedriger Dosierung und bei Episoden akuter Dekompensation)</li> <li>- Antiemetika<br/>5-HT<sub>3</sub> – Rezeptorantagonisten (z.B. Ondansetron)<br/>Neurokinin – Rezeptorantagonisten (z.B. Aprepitant)<br/>Neuroleptika (Phenothiazin – Derivate, Chlorpromazin oder Promethacin, Ingwer)<br/>Cannabinoide (z.B. Dronabinol),</li> <li>- Psychopharmaka: keine Empfehlung</li> </ul> <p><u>Nicht medikamentöse Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypno- oder Achtsamkeitstherapie (Mindfulness, moderate Evidenz)</li> <li>- Pylorusdilatation, Botulinuminjektion, Gastrale Perorale Endoskopische Myotomie (G-POEM), Gastrale Elektrostimulation (GES, „Magenschrittmacher“)</li> </ul> |
| Bakterielle<br>Dünndarmfehlbesiedlung<br>(SIBO) (205-213) | <p><b>Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blähungen, Bauchdistension, postprandiale Durchfälle, Bauchkrämpfe, Malnutrition (8-50% bei SSc)</li> </ul> <p><b>Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wasserstoffatemtest (Glukose, Laktulose, Anstieg Wasserstoffkonzentration in der Ausatemluft &gt; 20ppm)</li> <li>- Methan – Atemtest (Anstieg Methan in der Ausatemluft &gt; 10ppm)</li> <li>- Mikrobiologische Untersuchung des Jejenumaspirates („Colony Factor Unit (CFU) von &gt; 10<sup>3</sup>, Goldstandard)</li> </ul> <p><b>Therapie</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Manifestationsarten der SSc<br>GIT-Beteiligung                                                                                                                                                                                                                                | Symptome, Diagnostik und Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- SSc-Betroffene mit symptomatischer SIBO sollten antibiotisch behandelt werden (z. B. Rifaximin 3 x 550mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Chronische Obstipation (214-219)</p> <p>Diagnose und Therapie nach der aktuellen Leitlinie (24), Kein Unterschied zwischen Erkrankten mit oder ohne SSc,</p> <p>Dickdarmmotilitätsstörung mit Obstipation, Schmerzen, Darmdistension bei bis zu 50% der SSc-Erkrankten</p> | <p><b>Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Völlegefühl, Bauchdistension, Bauchschmerzen, Notwendigkeit vermehrten Pressens, Obstruktionsgefühl, Gefühl der unvollständigen Entleerung, verminderte Stuhlfrequenz &lt;3 Stühle/Woche</li> </ul> <p><b>Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- Bei fehlenden Warnsymptomen und unauffälliger Basisdiagnostik probatorische Therapie</li> <li>- weitergehende Untersuchungen (Blutbild, Entzündungsparameter, individuell ergänzt durch Serum-Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme, TSH, Blutzucker/HbA1c, 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/ Beckenbodendyssynergie (obstruktives Defäkationssyndrom, ODS) und Obstipation bei normalem Kolontransit („normal transit constipation“, NTC) mittels Funktionsuntersuchungen</li> <li>- Oroanale Transitzeit (Hinton Test)</li> <li>- Anorektale Manometrie</li> <li>- (MRT-)Defäkographie</li> <li>- Ballonexpulsionstest</li> </ul> <p><b>Therapie</b></p> <p><u>Allgemeinmaßnahmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Körperliche Aktivität,</li> <li>- Ballaststoffaufnahme von 30 g pro Tag durch Ballaststoffsupplemente (z. B. 2 Portionen ballaststoffreiche Früchte)</li> <li>- Tägliche Trinkmenge von 1,5–2 Litern</li> <li>- Probiotika, Präbiotika und Synbiotika können versucht werden</li> </ul> <p><u>Medikamentöse Therapie</u></p> |

| Manifestationsarten der SSc<br>GIT-Beteiligung | Symptome, Diagnostik und Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrogole, Natriumpicosulfat und Bisacodyl als Arzneimittel der ersten Wahl (eine Begrenzung des Einnahmezeitraums ist unbegründet)</li> <li>- Anthrachinone bzw. die Zucker und Zuckeralkohole (Lactulose, Lactitol, Sorbit und Lactose bei Überschreiten der Digestionskapazität) zur Behandlung der chronischen Obstipation sollten erwogen werden</li> <li>- Bevorzugt Bisacodyl-Zäpfchen als rektale Entleerungshilfe</li> <li>- Keine phosphathaltigen Klysmen dauerhaft</li> <li>- Eher keine salinischen Laxantien (z. B. Magnesiumhydroxid) wegen potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen</li> <li>- Die transanale Irrigation (kontrollierte Darmentleerung mittels Wasserspülung) kann in Einzelfällen auch langfristig eingesetzt werden</li> <li>- Bei unzureichender Wirkung einer medikamentösen Monotherapie kann eine Kombination aus Präparaten unterschiedlicher Wirkprinzipien versucht werden</li> <li>- Reservepräparate (Prucaloprid, Linaclotid, Plecanatid, Lubiproston) bei therapierefraktären Betroffenen oder schlechter Verträglichkeit</li> <li>- Biofeedbacktraining oder alternativ Stuhltraining bei Obstipation und Beckenbodendyssynergie</li> <li>- Akupunkturverfahren (Akupunktur, Akupressur, Moxibustion, Ohrakupunktur, Elektro-Akupunktur), unterstützende Abdominalmassage bzw. ausgewählte definierte Rezepturen aus der traditionell chinesischen Medizin können eingesetzt werden</li> <li>- Keine Empfehlung zur Anwendung der Pflanzenmischung STW-5 bzw. externen Elektrostimulation bzw. Kampo Medizin</li> </ul> <p><u>Chirurgische Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei gegenüber konservativen Maßnahmen refraktärer Obstipation nach differenzierter Diagnostik</li> <li>- Präoperative Unterscheidung zwischen Slow-Transit-Obstipation (STC), Obstruktiven Defäkationssyndroms (ODS), morphologischem ODS (z. B. Rektozele, Intussuszeption) und funktioneller ODS (z. B. Dyssynergie)</li> <li>- Sakralnervenstimulation (SNS) bei konservativ therapierefraktären Fällen einer STC in spezialisierten Zentren</li> <li>- Kolektomie mit ileorektaler Anastomose zur Therapie der konservativ refraktären STC</li> <li>- Bei Vorliegen eines ODS mit morphologischem Korrelat sollte 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</li> </ul> |

| Manifestationsarten der SSc<br>GIT-Beteiligung | Symptome, Diagnostik und Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- transanale rektale Resektionen bzw. abdominell pexierende Verfahren bei morphologischer ODS können angeboten werden</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Stuhlinkontinenz<br><br>(216, 220, 221)        | <p><b>Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unfreiwilliger Abgang von Winden bzw. Stuhl, Stuhlschmierer (sollte gezielt erfragt werden)</li> <li>- Formen: Dranginkontinenz, Flatusinkontinenz, Passive Inkontinenz, Anal- und Rektalinkontinenz, Überlaufinkontinenz, Duale Inkontinenz</li> <li>- Schweregrade: Schweregrad I: Gelegentliches und leichtes Verschmutzen der Wäsche sowie unwillkürliches Entweichen von Gasen aus dem Darm, Schweregrad II: Häufiges und mittelschweres Verschmutzen der Wäsche mit unwillkürlichem Entweichen von Gasen aus dem Darm, zusätzlich kann es zu Verlust von flüssigem Stuhl kommen, Schweregrad III: Der vollständige Verlust über die Darmkontrolle mit unwillkürlichem Abgang von Stuhl und Gasen aus dem Darm.</li> <li>- Inkontinenz-Scores (z.B. Cleveland Clinic Florida fecal incontinence score, Reisend Fecal Incontinence Scale (RFIS)).</li> </ul> <p><b>Diagnostik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Basisuntersuchung</u>: ausführliche Anamnese, gegebenenfalls mit der Anlage eines Stuhl- bzw. Ernährungstagebuchs, körperliche und rektal-digitale Untersuchung (siehe auch Obstipation)</li> <li>- <u>Weiterführende Diagnostik</u>: Im Einzelfall anorektale Diagnostik mit Proktoskopie, analer Endosonographie, (MR-) Defäkographie, anorektaler Manometrie</li> </ul> <p><b>Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Konservative Therapie</u>: Verbesserung der Stuhlkonsistenz, Beckenbodentraining, Toilettentraining, Biofeedback, Behandlung der Obstipation/Diarrhoe, multidisziplinär in Zusammenarbeit mit Gastroenterologen, Chirurgen, Gynäkologen, Urologen, Physiotherapeuten und Psychologen</li> <li>- <u>Chirurgische Therapie</u>: Sakralnervenstimulation (SNS), staplerunterstützte transanale Rektumresektion (STARR-Operation), abdominell pexierende Verfahren bei morphologischer obstruktivem Defäkationssyndrom (ODS)</li> </ul> |

Tabelle 10 Gastrointestinale Beteiligung bei Systemischer Sklerose (SSc)

#### 2.7.4 GIT-Beteiligung bei SSc: Motilitätsfördernde Therapien

| Substanz | Wirkprinzip | Primäre Indikation | Hauptwirkung im Magendarmtrakt | Nebenwirkungen |
|----------|-------------|--------------------|--------------------------------|----------------|
|----------|-------------|--------------------|--------------------------------|----------------|

|               |                                                                                                                                                                             |                                                                                |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metoclopramid | Dopamin (D3) Agonist, Agonist Serotonin 5-HT4 Rezeptor schwacher Hemmer 5-HT4 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 Dopamin Rezeptor Antagonist                                                                                                                                      | Ösophagusmotilitätsstörungen, Refluxkrankheit, Gastroparese, Obstipation       | Verbesserung Motilität im gesamten Magendarmtrakt, Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen                        | Herzrhythmusstörungen, Verlängerung QT-Intervall, sollte nicht gegeben werden bei Elektrolytstörungen, Betroffene mit Herz-, Leber-, Nierenerkrankungen, 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, schwacher Dopamin (D2) Rezeptor Agonist                                                                                                   | Ösophagusmotilitätsstörungen, Refluxkrankheit, frühe Sättigung                 | Erhöhung Ösophagusperistaltik, Ruhedruck unterer Ösophagussphinkter, Magenakkommodation                           | Serotonin Syndrom, restless legs Syndrom                                                                                                                                                                                                             |
| Mirtazapin    | Zentraler adrenerger präsynaptischer Alpha-2-Rezeptor-Agonist, Antagonist Serotonin 5-HT2 und 5-HT3 Rezeptor, Histamin H1 Rezeptor, peripherer adrenerger und muskarinerger | 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 Krampfleiden, Glaukom, QT-Zeitverlängerung, Muskelerkrankungen |

|               | Alpha-1-Rezeptorantagonist                                                                                |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           | mit Vorsicht gegeben bzw. vermieden werden                                                                                                                                         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baclofen      | Hemmung spinaler Reflexe                                                                                  | Refluxkrankheit, Gastroparese                                                                                                                       | Verbesserung Refluxkrankheit, Hemmung schluckaktunabhängige transiente Relaxationen des unteren Ösophagus sphinkters (TLESR), Verbesserung Magenmotilität | Verschlechterung Obstipation, Vermeidung bei Erkrankten mit Psychosen, zerebralem Krampfleiden, chronischen Nierenerkrankungen, funktionellen Blasenentleerungsstörungen           |
| Pyridostigmin | Cholinesterase Hemmer, erhöht Azetylcholin im synaptischen Spalt, erleichtert die synaptische Übertragung | Verbesserung Ösophagusmotilität, Gastroparese, Chronische Intestinale Pseudoobstruktion (CIPO), verzögerter Dünndarmtransit, chronische Obstipation | Verbesserung gastrointestinaler Transit, besonders im Kolon                                                                                               | Kontraindiziert bei mechanischen Obstruktionen im Magendarmtrakt und Harnblase, besondere Vorsicht bei Asthma bronchiale                                                           |
| Prucaloprid   | Selektiver Serotonin 5-HT <sub>5</sub> Rezeptor Agonist                                                   | 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 3x/Tag subkutan appliziert werden, kann Diarrhoe, Obstipation, Blähungen verursachen                                                                                          |

Tabelle 11: Motilitätsfördernde Medikamente nach (192)

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

Die SSc ist eine Multisystem-Erkrankung, bei 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 Mangelernährung 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 Screening-Instrument verwendet werden (190) (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 (Tabelle 12).

### 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 (Tabelle 13) (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 Sondenernährung 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 potentiellen Komplikationen wie Sepsis, das obere Vena cava Syndrom zu berücksichtigen. Todesfälle wurden nicht beschrieben (225).

| Stufen | Maßnahmen | Umsetzung |
|--------|-----------|-----------|
|--------|-----------|-----------|

|         |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stufe 1 | „Natürliche“ Ernährung:<br>Ausschöpfung aller Möglichkeiten, die natürliche orale Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (Essen und Trinken) zu optimieren                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluierung individueller Ursachen</li> <li>- Interdisziplinäre Teamarbeit (Ärzte, Pflegekräfte, Diätassistenten, Diplom-Ökotrophologen, Logopäden, Pharmazeuten und Mitarbeiter der Küche).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Stufe 2 | Schaffung attraktiver Essensangebote                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- attraktives, wohlschmeckendes Essen</li> <li>- Förderung der Essmotivation</li> <li>- Grundvoraussetzung in der Gemeinschaftsverpflegung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Stufe 3 | Angebot von Ernährungsberatung und Ernährungsmodifikation; intensive Betreuung, individuelle Wunschkost, etablierte Allgemeinmaßnahmen und Einsatz von Hilfsmitteln (z. B. adaptiertes Besteck) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beratung und individuelle Hilfestellungen</li> <li>- Devise: „Essen so natürlich/normal wie möglich und so speziell wie nötig“</li> <li>- Vermeidung sinnloser restriktiver Diäten</li> <li>- Berücksichtigung individueller Bedürfnisse der Betroffenen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Stufe 4 | Speisenanreicherung (fortified food or enriched food) oder Anreicherung der natürlichen Ernährung mit Proteinen, Kohlenhydraten und/oder Fett                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhung der Energiedichte – bei normaler Kapazität zur Fettresorption z. B. durch die Zugabe von Sahne, Butter oder Öl.</li> <li>- Bei diagnostizierter Fettmalabsorption Einsatz von MCT-Fetten</li> <li>- Erhöhung der Proteinaufnahme, z. B. durch Zugabe von Magerquark, Eiern oder Proteinpulver</li> <li>- Steigerung der Kohlenhydratzufuhr, z. B. durch Zugabe von Maisstärke</li> <li>- 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</li> </ul> |
| Stufe 5 | „Künstliche“ Ernährung:<br>Einsatz von Supplementen:<br>Trinknahrung zur                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ONS sind industriell hergestellte bilanzierte Diäten (= BD) mit einer definierten Zusammensetzung, Regelung in der deutschen Diätverordnung § 1 Abs. 4a geregelt und als „diätetische Lebensmittel für besondere</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|         |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | Ergänzung der oralen Nahrungszufuhr =<br><br>ONS (oral nutritional supplements) | medizinische Zwecke“ bezeichnet (Sprachgebrauch im Alltag „Sondenkost“, „Astronautenkost“<br><br>- Verbesserung der Akzeptanz durch Aufklärung der Betroffenen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Stufe 6 | Enterale Ernährungstherapie =<br><br>EN (enteral nutrition, tube feeding)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gabe von BD über eine Sonde oder ein Stoma unter Ausnutzung des Magen-Darm-Traktes.</li> <li>- Platzierung der Ernährungssonde trans-nasal, perkutan oder im Rahmen einer Operation</li> <li>- Einsatz in Ergänzung der oralen Möglichkeiten oder als ausschließliche Option</li> <li>- EN vermindert Atrophie der Darmmukosa, verbessert die Wundheilung, ist einfacher in der Umsetzung, ist eine risikoärmere Anwendung, ist eine kostengünstigere Alternative</li> <li>- Einteilung der bilanzierten Diäten:</li> </ul> <p><u>Hochmolekulare Diäten (nutritional defined formulae)</u>, intakte Proteine, langkettige Triglyceride (LCT) und Kohlenhydrate, bevorzugt Maltodextrine, ballaststoffhaltig und ballaststofffrei, Energiedichte zwischen 1–2 kcal/mL.</p> <p><u>Niedermolekulare Diäten (chemically defined formulae)</u>, <u>teilhydrolysierte</u> Proteine in Peptidform, MCT-Fetten, ballaststofffrei, indiziert bei Intoleranz der hochmolekularen BD, Resorptionsstörung nach längerer Nahrungskarenz, Kurzdarm-Syndrom (akutes Darmversagen)</p> <p>Normokalorische Standardnahrungen, Energiedichte 1–1,2 kcal/mL</p> <p><u>Hochkalorische Standard-Diäten</u>, Energiedichte ab 1,2–2 kcal/mL</p> <p><u>Standard-Diäten</u>, beinhalten Ballaststoffe</p> <p><u>Proteinreiche Standard-Diäten</u>, höherer Proteinanteil &gt; 20 Energie%</p> <p>MCT-reiche Diäten</p> <p>Niederkalorische Diäten, &lt; 1 kcal/mL</p> <p><u>Krankheitsspezifische BD</u> für nephrologische, hepatologische, pulmonale und immunmodulierende Bedürfnisse</p> |
| Stufe 7 | Parenterale Ernährungstherapie =                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intravenöse Gabe von Wasser und Nährstoffen wie Aminosäuren, Glukose, Lipide, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|  |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | PN (parenteral nutrition) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Schwerkranken, z. B. auf der Intensivstation, oder auch bei onkologischen Betroffenen, die unter begleitender Chemo- und Bestrahlungstherapie und nicht ausreichender oraler oder enteraler Ernährung über eine Sonde</li> <li>- Möglich und häufig eingesetzt als duale Ernährungsform mit einer minimalen EN über die Sonde in Kombination mit PN</li> <li>- Nutzung der PN auch als supportive Maßnahme neben einer EN</li> <li>- Kurzfristige supportive Ernährung von wenigen Tagen über periphervenösen Katheter</li> <li>- Komplettlösungen mit Osmolarität um die 800 mosmol/L. Handelsübliche periphervenöse Dreikammerbeutel ermöglichen eine ca. 800 bis 1300 kcal/Tag liefernde ergänzende Ernährung mit allen Grundnährstoffen (Aminosäuren, Glukose und Fett). Bessere Venenverträglichkeit bei kurzer Infusionsdauer von 8 bis 12 Stunden besser.</li> <li>- Längerfristige PN über zentralvenösen Zugang, Port, Midline-Katheter, Hickman/Broviak-Katheter</li> </ul> |
|--|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabelle 12 Therapie der Mangelernährung nach ihrem Schweregrad und dem körperlichen und psychischen Zustand des Patienten, modifiziert nach Löser (226).

## 2.8 Nierenbeteiligung bei systemischer Sklerose

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 8.1 | Nierenfunktion (Kreatinin und ggf. Cystatin-C), Urinparameter (Protein-Kreatinin-Ratio) und Blutdruck <u>sollen</u> bei Betroffenen mit SSc alle 6 Monate kontrolliert werden                                                                                                                                                                          | <b>↑↑↑</b><br>Konsens: 100%                   |
| 8.2 | Zur Einschätzung einer SSc assoziierten renalen Krise <u>sollte</u> man sich an den Klassifikationskriterien für die hypertensive und normotensive renale Krise orientieren                                                                                                                                                                            | <b>↑↑↑</b><br>Konsens: 100%                   |
| 8.3 | Der Blutdruck <u>soll</u> bei Betroffenen mit SSc und Risikofaktoren für eine renale Krise zweimal pro Woche kontrolliert werden, bevorzugt als Selbstmessung zu Hause. Bei Blutdruckanstieg um systolisch > 30 mm Hg beziehungsweise diastolisch >20 mm Hg <u>sollte</u> die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt konsultiert werden.              | <b>↑↑↑</b><br><b>↑</b><br><b>Konsens: 89%</b> |
| 8.4 | Eine Glukokortikoidtherapie mit >10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag <u>sollte</u> vermieden werden. Falls dennoch erforderlich, <u>sollte</u> insbesondere bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren für eine renale Krise wie RNA Polymerase III-Antikörper und einer Herzbeteiligung, die Nierenfunktion mindestens wöchentlich kontrolliert werden | <b>↑</b><br><b>Konsens: 94%</b>               |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 8.5  | Betroffenen mit einer arteriellen Hypertonie und Proteinurie <u>sollten</u> mit AT1-Rezeptorblockern, ggf. in Kombination mit Kalzium-Antagonisten antihypertensiv behandeln werden                                                                                                                                  | ↑<br><b>Konsens: 100%</b>       |
| 8.6  | Schon bei Verdacht auf eine renale Krise <u>soll</u> eine Nephrologin/ein Nephrologe frühzeitig hinzugezogen werden und die Behandlung in einem SSc Zentrum erfolgen                                                                                                                                                 | ↑↑<br><b>Konsens: 89%</b>       |
| 8.7  | Eine Nierenbiopsie ist zur Diagnostik der SSc-assoziierten renalen Krise nicht zwingend erforderlich, <u>sollte</u> aber in unklaren Fällen in Erwägung gezogen werden                                                                                                                                               | ↑<br><b>Konsens: 94%</b>        |
| 8.8  | ACE-Inhibitoren (ACEi) sind die Therapie der Wahl bei der SSc-assoziierten renalen Krise und <u>sollen</u> bis zur maximal tolerablen Dosis rasch gesteigert werden, auch wenn sich die Nierenfunktion hierunter verschlechtert. Bei Intoleranz eines ACEi kann als 2.Wahl ein AT1-Rezeptorblocker eingesetzt werden | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b>      |
| 8.9  | Bei Zeichen der thrombotischen Mikroangiopathie, insbesondere bei einer ausgeprägten Thrombozytopenie, Zeichen einer TTP oder eines aHUS <u>kann</u> eine Plasmapherese-Therapie in Erwägung gezogen werden. Die Therapie mit einem ACEi <u>soll</u> trotzdem fortgeführt werden                                     | ↔<br>↑↑<br><b>Konsens: 100%</b> |
| 8.10 | SSc-Erkrankte mit renaler Krise und mit folgenden Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität <u>sollten</u> intensivmedizinisch überwacht werden: Blutdruck >180/>100 mmHg, zerebraler Krampfanfall, Lungenödem, Tachyarrhythmie, schweres akutes Nierenversagen                                                     | ↑<br><b>Konsens: 88%</b>        |
| 8.11 | Die Therapie mit ACEi <u>soll</u> grundsätzlich langfristig nach einer renalen Krise fortgeführt werden, auch bei Eintritt einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, da sich die Nierenfunktion auch nach Monaten noch erholen kann                                                                               | ↑↑<br><b>Konsens: 100%</b>      |

### 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 Widerstandsindices sind bei Erkrankten mit SSc erhöht, was eine renale Vaskulopathie mit verminderter vaskulärer Reserve, eine renale intimale 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.

| Renale Manifestation bei SSc/<br>Häufigkeit          | Risikofaktoren                                             | Therapie   |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------|
| Hypertensive Scleroderma renal crisis (renale Krise) | Proteinurie<br>Hypertonie<br>Chronische Niereninsuffizienz | ACE-Hemmer |

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2,4-10%)                                                                  | Diffuse Hautbeteiligung<br>Rapid progressive Hautbeteiligung<br>Dauer der Sklerodermie < 4 Jahre<br>Sehnenbeteiligung (tendon friction rubs)<br>Herzbeteiligung incl. Perikarditis und linksventrikuläre Herzinsuffizienz<br>Neu aufgetretene Anämie<br>Prednisolon > 10 mg/Tag innerhalb der vergangenen 3 Monate<br>Therapie mit Cyclosporin A (227)<br>Anti-RNA-Polymerase III-Antikörper<br>Anti-SS-A(Ro)-Antikörper<br>Vortherapie mit ACE-Hemmer | Ggf. + andere Antihypertensiva (Betablocker vermeiden)<br>Ggf. Dialyse<br>Ggf. Plasmapherese bei schwerer thrombotischer Mikroangiopathie und Thrombopenie |
| Normotensive scleroderma renal crisis<br>(Selten)                          | Laufende Therapie mit Antihypertensiva<br>Herzbeteiligung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Identisch zu hypertensiver renalcrisis                                                                                                                     |
| MPO-ANCA assoziierte Glomerulonephritis<br>(Selten)                        | MPO-ANCA<br>Langjähriger Verlauf einer limitierten SSc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CYC oder RTX i. v.                                                                                                                                         |
| Antiphospholipid-assoziierte Nephropathie<br>(Selten)                      | hochtitrige Antiphospholipid-Antikörper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Antikoagulation                                                                                                                                            |
| Isolierte reduzierte glomeruläre Filtrationsrate<br>(8,6-11%; bei PAH 46%) | Vaskulopathie (schweres Raynaud-Syndrom)<br>Pulmonal arterielle Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Vasodilatatorische Therapie z. B. Iloprost<br>Leitliniengerechte Therapie der PAH                                                                          |
| Isolierte Mikroalbuminurie und Proteinurie<br>(25%)                        | Unklar (betrifft 25 % der Betroffenen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | AT1 R-Blocker                                                                                                                                              |

Tabelle 13 Überblick über die verschiedenen Formen der Nierenbeteiligung, modifiziert nach (228)

### 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 DNSS 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 Tabelle 14 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 (Tabelle 15) (232).

Eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten, Retikulozytose und Thrombozytopenie (meist  $>20\,000/\mu\text{l}$ ) 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.

| <b>Klassifikation der hypertensiven SSc assoziierten Renalen Krise</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neu auftretende Hypertonie; definiert als 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolischer Blutdruck <math>&gt; 140</math> mmHg</li> <li>• Diastolischer Blutdruck <math>&gt; 90</math> mmHg</li> <li>• Anstieg: systolischer Blutdruck <math>&gt; 30</math> mmHg</li> <li>• Anstieg: diastolischer Blutdruck <math>&gt; 20</math> mmHg</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| + 1 klinisches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg des Serum-Kreatinin <math>\geq 50\%</math> über Baseline oder Kreatinin <math>&gt;120\%</math> des oberen Normbereichs</li> <li>• Proteinurie <math>&gt;2+</math> im Urinstix, bestätigt im Urin-Protein-Kreatinin-Ratio <math>&gt;</math> oberen Normbereich</li> <li>• Hämaturie <math>&gt;2+</math> im Urinstix oder <math>&gt;10</math> Erythrozyten/Gesichtsfeld (ohne Menstruation)</li> <li>• Thrombozytopenie <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Hämolyse (LDH erhöht, Haptoglobin erniedrigt, Retikulozytose, negativer Coombs-Test); Schistozyten oder andere Erythrozytenfragmente im Blutaussstrich.</li> <li>• Organdysfunktion: Hypertensive Enzephalopathie</li> <li>• Renale Histologie mit typischen Veränderungen für eine renale Krise entsprechend der KDIGO guidelines</li> </ul> |

Tabelle 14: Kriterien für die Klassifikation der hypertensiven renalen Krise bei SSc. Modifiziert nach Butler et al. (234); Scheen et al. (232)

| <b>Klassifikation der normotensiven SSc assoziierten renalen Krise</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anstieg des Serum-Kreatinin $> 50\%$ über Baseline oder Serum-Kreatinin $>120\%$ des oberen Normbereichs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| + 1 klinisches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinurie <math>&gt;2+</math> im Urinstix, bestätigt im Urin-Protein-Kreatinin-Ratio <math>&gt;</math> oberen Normbereich</li> <li>• Hämaturie <math>&gt;2+</math> im Urinstix oder <math>&gt;10</math> Erythrozyten/Gesichtsfeld (ohne Menstruation)</li> <li>• Thrombozytopenie <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Hämolyse (LDH erhöht, Haptoglobin erniedrigt, Retikulozytose, negativer Coombs-Test); Schistozyten oder andere Erythrozytenfragmente im Blutaussstrich.</li> <li>• Organdysfunktion: Hypertensive Enzephalopathie</li> </ul> |

- Renale Histologie mit typischen Veränderungen für eine renale Krise entsprechend der KDIGO guidelines

*Tabelle 15 Kriterien für die Klassifikation der normotensiven renalen Krise bei SSc. Modifiziert nach Butler et al., (234); Scheen et al. (232)*

### 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 7.648 Erkrankten mit mindestens einer Follow-up-Untersuchung entwickelten 102 eine renale Krise (Inzidenz von 3,72 (3,06–4,51)/1.000 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). Calciumantagonisten, Angiotensin-Rezeptorblocker, 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 assoziiert 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 hochdosierter ACEi-Therapie engmaschig zu überwachen. Ungeklärt 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 Kalzium-Antagonisten 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 2x/wöchentliche) häusliche Blutdruckmessung mit Rückmeldung der Erkrankten bei Blutdruckanstieg  $>30$  mmHg 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 Calciumantagonist
4. Vermeiden einer Prednisolondosis  $> 10$  mg/Tag.
5. Kontrolle von Serum-Kreatinin (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 Prednisolontherapie  $>10$  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 Immunkomplex-Glomerulonephritis 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 V.a. renale Krise

##### **Labordiagnostik:**

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

Autoimmundiagnostik: Scl-70-Ak, RNA-Polymerase III-Ak, Anti-Centromere-AK, MPO-, PR3-ANCAs, GBM-Antikörper, Anti-Phospholipid-Antikörper sollten erhoben werden

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

Diagnostik bei Verdacht auf thrombotische Mikroangiopathie: Fragmentozyten, LDH, Haptoglobin, Retikulozyten, direkter Coombstest (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 Widerstandsindices 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 o.g. 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 mmHg gesenkt werden. Bei Blutdruck >160/100 mmHg steigt das Blutungsrisiko signifikant an. Bei deutlicher Thrombozytopenie (< 100.000/ $\mu$ l) sowie Blutungszeit über 9 min sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisiko 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 Mesangiolyse. 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 intimale Verdickung and Proliferation (typische "Zwiebelschalen" Muster), Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose (231). Im Gegensatz zum atypischen hämolytisch urämischem 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 Kollaps, 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 bis 5 mg Tagesdosis begonnen und im Abstand von 24h 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 3x/täglich gegeben werden muss (Startdosis z.B. 3 x 6,25 mg/Tag; tägliche Verdopplung der Dosis je nach Hämodynamik und Nierenfunktion bis Maximaldosis von 3x50 mg).

Die Geschwindigkeit der Blutdrucksenkung hängt von dem Ausgangsblutdruck ab (siehe auch Abbildung 3). Bei Ausgangs-Blutdruck <180 systolisch und <110 mmHg diastolisch sollte der Blutdruck alle 24h um 10% gesenkt werden (ca. 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch), bei Blutdruck >180sys oder >110dia mmHg um 10-20% innerhalb von 1h auf diastolische Blutdruckwerte von 100-110 mmHg. Wird der Zielblutdruck von 120/70–80 mmHg 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 bessert. Bei Kaliumanstieg sollten je nach Volumenstatus und Säure-Basenhaushalt Diuretika, Na-Bikarbonat und orale Kaliumbinder (z.B. Patiomer oder Na-Zirkoniumhydrogencyclohexasilicat-Hydrat) eingesetzt werden unter Fortführen des ACEi. Trotz raschem Therapiebeginn 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 Calciumantagonist ergänzt werden. Bei Unverträglichkeit des ACEi kann als Zweitlinientherapie ein ARB eingesetzt werden. Danach werden Calciumantagonisten und danach ein peripherer Alpha-Blocker 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 retrospektiven 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 hochdosiertem 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 Komplementablagerung 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 gebessert 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).

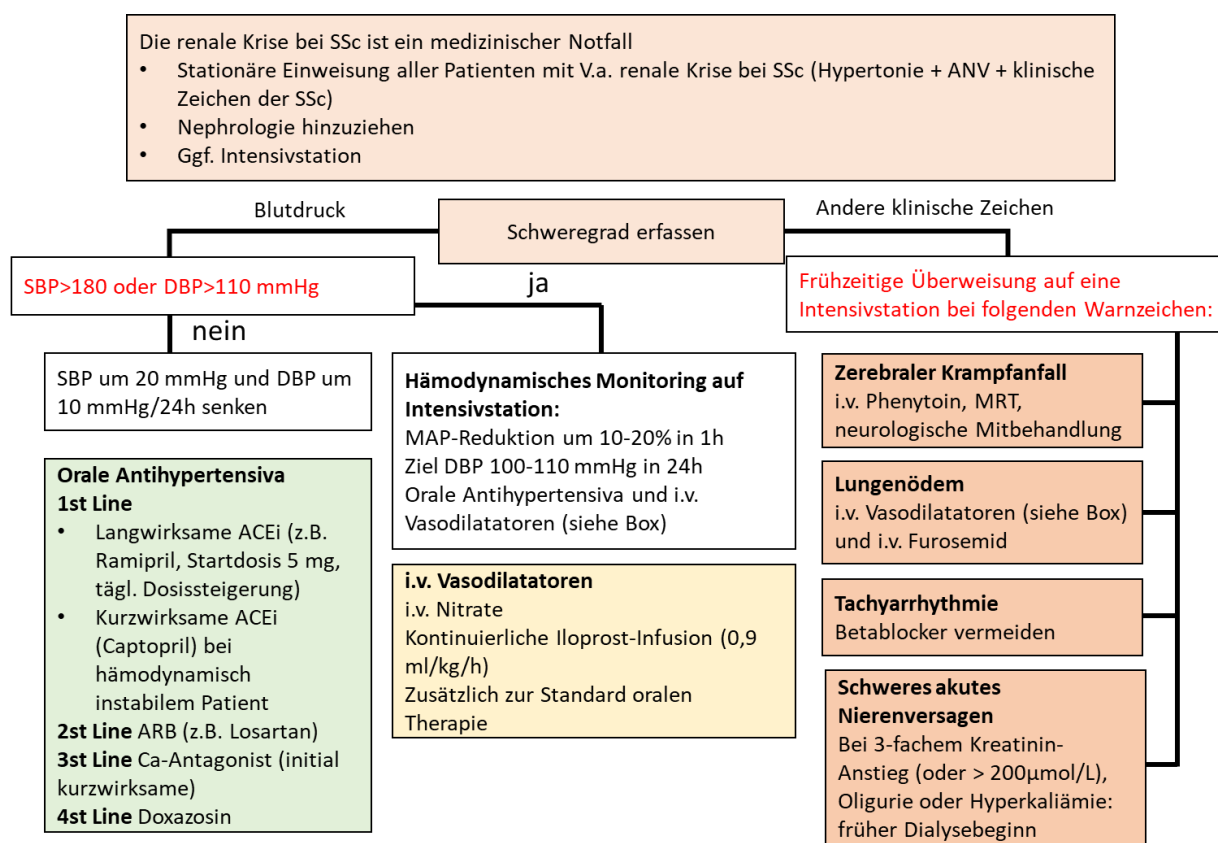


Abbildung 4 Therapie der renalen Krise, modifiziert nach Cole et al. 2023 (233); Abkürzungen: ACEi = Angiotensin-converting Enzym Inhibitor; ANV = akutes Nierenversagen; ARB = Angiotensin-1 Rezeptor Blocker; SBD = systolischer Blutdruck; DBP= diastolischer Blutdruck; MAP =mittlerer arterieller Blutdruck

## 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 hochdosierter ACEi-Therapie noch mit einer Besserung der Nierenfunktion gerechnet werden, so dass 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 Muskuloskelettale (MSK) Manifestationen der Systemisklerose

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 9.1 | Sehnenreiben ist bei SSc-Erkrankten mit schweren Organmanifestationen und einer hohen Mortalität assoziiert und <u>sollte</u> systematisch erfasst werden                                                                                                                    | ↑<br>Konsens: 100%             |
| 9.2 | Physiotherapie und physikalische Therapie sind wichtig für den Erhalt der Funktion und <u>sollen</u> bei allen SSc Erkrankten mit MSK-Manifestationen regelmäßig durchgeführt werden                                                                                         | ↑↑<br>Konsens: 100%            |
| 9.3 | Die Therapie von MSK-Manifestationen <u>soll</u> unter Berücksichtigung aller Organmanifestationen erfolgen. Glukokortikoide <u>können</u> zur Überbrückung eingesetzt werden, längere Therapien mit >10mg Prednisolon <u>sollen nicht</u> eingesetzt werden                 | ↑↑<br>⇔<br>↓↓<br>Konsens: 100% |
| 9.4 | Bei Arthritis, Tendinitis, Enthesitis und Myopathien <u>soll</u> eine immunmodulierende Therapie durchgeführt werden. Bis zum Wirkungseintritt <u>kann</u> eine überbrückende Therapie mit Glukokortikoiden und NSAR, sowie eine Lokaltherapie mit Glukokortikoiden erfolgen | ↑↑<br>⇔<br>Konsens: 100%       |

### 2.9.1 MSK-Manifestationen: Gelenkbeteiligung

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren unter anderem auf folgenden Übersichtsartikeln: (253-255).

Die muskuloskelettalen Manifestationen der SSc sind mit einer Prävalenz von 24% bis 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 muskuloskelettalen 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

muskuloskelettale Manifestation systematisch mit evaluiert werden. Verlässliche Scores müssen noch evaluiert und validiert werden.

Die Beteiligung der Gelenke ist bei der SSc mit 46% bis 95% häufig (257). Die EUSTAR gibt für die Synovitis eine Häufigkeit von 16% an, 11% für Sehnenreiben und 31% für Gelenkkontrakturen (256). Am häufigsten sind die Finger- und Handgelenke betroffen. Insbesondere die beeinträchtigte Funktionalität der Hände durch Arthritis, Schmerzen und Kontrakturen 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% bis 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 Gelenkkontrakturen 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 (pulmonal-arterielle Hypertonie) und muskulären Beteiligungen (Muskelschwäche) sowie hohen serologischen Entzündungszeichen assoziiert. Dies wiederum weist auf eine ausgeprägtere systemische Inflammation bei Betroffenen mit Arthritiden hin. Auch die Prävalenz von Gelenkkontrakturen 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 Entität, die bei der SSc mit einer Häufigkeit von 1% bis 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, Calcinosen 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 Extensorsehnen am Handgelenk. Ein durch Kompression des N. medianus bedingtes Carpal-tunnelsyndrom kommt in diesem Rahmen ebenfalls vor.

### 2.9.4 Bildgebung der Sehnenbeteiligung

Die geeignetste 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% sonografisch Tenosynovitiden als Ursache der Schmerzen (272). In einer Studie zur Häufigkeit der Enthesiopathie bei SSc fand sich ein höherer sonografischer 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 nicht inflammatorischer 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 3fache der oberen Norm) plus pathologisches EMG und/oder histologischer Nachweis einer muskulären Beteiligung (276).

Aufgrund des Fehlens einheitlicher Kriterien wurde bisher die Prävalenz der SSc-Myopathie mit 14% bis 96% angegeben (253, 277). Die Myositis bei SSc hat eine besser zu definierende Prävalenz von 1% bis 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% bis 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 zur 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 Muskelödem. 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 komplette oder partielle Remission der Myopathie. Der histologische Nachweis einer Inflammation im Muskel hatte hierbei eine bessere Prognose (90% Remission) als die nicht inflammatorische 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 Kohorten Studie mit 42 Betroffenen mit inflammatorischer SSc-assoziiierter 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), so dass 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 975mg/Tag plus Dipyridamol (225mg/Tag) versus Placebo und konnte keine Unterschiede zu Placebo 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 placebokontrollierten Phase II Studie mit 35 SSc-Erkrankten in einer Prednisolon-Dosis von 0,3 mg/kg KG über 6 Monate eingesetzt und zeigten einen Effekt auf den muskuloskelettalen Schmerz (289). Da in einer Fallkontroll-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  $\leq 10$  mg Prednisolonäquivalent verursachen in den allermeisten Fällen keine Probleme.

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

**Hydroxychloroquin (HCQ)** kann bei SSc-bedingter Arthritis empfohlen werden (292). Die AutorInnen 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-Betroffene, die ebenfalls eine Gelenkbeteiligung aufwiesen, jedoch kein HCQ erhielten. Es zeigte 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 druckschmerzhaften 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 muskuloskelettalen 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-assoziiierter Arthritis und auch Myositis wirksam ist, kann sein Einsatz in diesem Zusammenhang erwogen werden.

**Leflunomid** wurde in einer Fallserie mit drei SSc-Erkrankten und unterschiedlicher Gelenkbeteiligung (einmal erosiv, zweimal nicht erosiv) nach Therapieversagen von MTX, Ciclosporin A (CSA) und D-Penicillamin beschrieben. Es wurde gut vertragen und war bezüglich der Arthritis bei diesen drei Erkrankten wirksam (299). Auch hier kann man aus der Effektivität bei RA eine Wirksamkeit bei SSc-assoziiierter 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, so dass 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 Sekundäranalyse der Scleroderma Lung Study (308) wurden spezifisch folgende MSK-Parameter evaluiert: Gelenkschwellung oder Gelenkschmerzen, Vorhandensein von Kontrakturen, Handgelenksbeweglichkeit und Faustschluss. Es zeigte 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 schmerzhaften Gelenke. Insofern fand sich hier kein Unterschied zum Placebo-Arm, 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, so dass 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, so dass 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 besserte 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-DI, Funktionsstatus oder globale Arzteinschätzung, aber war mit einer klinischen Stabilisierung und einem Abfall zweier Kollagensynthese-Marker assoziiert (314). Allerdings brachen 44% der Betroffenen die Studie vorzeitig aufgrund von Infusionsreaktionen ab, welche auf die Bildung anti-chimärer Antikörper zurückgeführt wurden. Diverse Fallberichte berichten auch über immunologische Nebenwirkungen der TNFi, wie z.B. Entwicklung von Lungenfibrosen, Makrophagen-Aktivierungs-Syndromen, 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 Vergleichstherapien, 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 assoziierter Myositis beschrieben, die nach Versagen konventioneller DMARDs gut auf RTX ansprachen (329). Eine einmalige Prämedikation mit Prednisolon erscheint unbedenklich in 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 Polyarthrititis oder refraktärer Myopathie, die entweder mit ABA oder Tocilizumab (TCZ) behandelt worden waren zeigten die 11 Betroffenen unter ABA mit SSc-Polyarthrititis 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 zwei Fällen gestoppt werden, in 5 Fällen wurde die Dosis deutlich reduziert. Leider geht auch die 2020 publizierte ASSET Studie (332) mit 88 PatientInnen (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 und 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 verbesserte sich.

ABA scheint also eher bei im Vordergrund stehender Gelenk- oder Muskelbeteiligung in Frage 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-Polyarthrit, 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 nicht signifikante Verbesserungen des mRSS, VAS und HAQ-DI 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 Placebo Arm 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 drei Monaten ineffektiv, innerhalb eines Jahres besserten sich mRSS und DAS28 signifikant. Die Lungenfunktionstests stabilisierten sich. Eine japanische Arbeitsgruppe publizierte zwei 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 zum Beispiel zum „Remissionserhalt“ durch ein cDMARD wie MTX oder MMF abgelöst werden muss, um keine klinischen Verschlechterungen zu riskieren.

**Intravenöse Immunglobuline (ivIg)** 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 besserten 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 besserte 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 assoziierter Myopathie (34,6% mit lcSSc). Auch diese Arbeit zeigte, dass die Erkrankten mit ivlg signifikant weniger GC benötigten (341).

**JAK-Inhibitoren (JAKI)** 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

|      |                                                                                                                                                                                                                                           |                          |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 10.1 | Bei SSc-Erkrankten <u>sollen</u> regelmäßig Lebensqualität, Depressivität und Fatigue erfasst und in einem multimodalen Therapiekonzept berücksichtigt werden.<br><br>Der Einsatz von validierten Instrumenten <u>kann</u> erwogen werden | ↑↑<br>↔<br>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, Gelenkkontrakturen, 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 Betroffenen 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 Betroffenenensicht kann zudem mittels EQ-5D-VAS erfolgen. Der nicht krankheitsspezifische SF36 wurde ebenfalls in einigen Studien verwendet (54, 351). Reay et al. entwickelte 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, zum Beispiel 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 Teleangiektasien, verkleinerten 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-Erkrankten 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 ist.

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 vorkommt 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. 4-5h Gehen in der Woche als eine körperliche Aktivität beschrieben, die sich positiv auf die Fatigue bei Betroffenen mit inaktiver SSc auswirkte. 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 allesamt auf die EULAR Empfehlungen zur nicht-pharmakologischen 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 besseres 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 verhärteten 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 Kontrakturen 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 Dauerverordnungen 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 Atembeschwerden 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 kann eine Behandlung der Dysphagie und eine Verbesserung des Schluckvorgangs erreicht und ansonsten sehr 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 Höchstmengen des Heilmittelkatalogs. Langzeitverordnungen sind bei M34 möglich für die Diagnosegruppen WS, EX, AT, SB1, SB2.

Bei SSc werden folgende Maßnahmen am häufigsten verordnet:

| Maßnahme          | Diagnosegruppe | Heilmittel             | Verordnungsmenge                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|----------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Manuelle Therapie | WS<br>EX       | MT, MT<br>Doppelstunde | bei starker<br>Krankheitsaktivität: 3-5<br>mal pro Woche (Cave:<br><u>außerhalb der</u><br><u>Zulassung</u> )<br>bei stabiler<br>Krankheitsaktivität: 1-2<br>mal pro Woche<br>Langzeitverordnung<br>sinnvoll |

|                                                                    |                                                           |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kiefertherapie                                                     | WS                                                        | MT, MT<br>Doppelstunde                                                                                | bei starker<br>Krankheitsaktivität 2-3<br>mal pro Woche<br>bei stabiler<br>Krankheitsaktivität 1-2<br>mal pro Woche<br>Langzeitverordnung<br>sinnvoll                                                                                              |
| Bewegungstherapie<br>Krankengymnastik<br>Krankengymnastik am Gerät | WS<br>EX                                                  | KG, KG-Gerät                                                                                          | 1-2 mal pro Woche<br>Langzeitverordnung<br>sinnvoll                                                                                                                                                                                                |
| Manuelle Lymphdrainage                                             | LY                                                        | MLD 30, MLD 60                                                                                        | bei starker<br>Krankheitsaktivität: 3-4<br>mal pro Woche (Cave:<br><u>außerhalb der</u><br><u>Zulassung</u> )<br>bei stabiler<br>Krankheitsaktivität: 1-2<br>mal pro Woche<br>Langzeitverordnung<br>sinnvoll ( <u>Antrag</u><br><u>notwendig</u> ) |
| Ergotherapie                                                       | SB1, SB3                                                  | motorisch<br>funktionelle<br>Behandlung,<br>sensorisch<br>perzeptive<br>Behandlung                    | zu Beginn der<br>Erkrankung: 1-2 mal pro<br>Woche –<br>Langzeitverordnung<br>sinnvoll<br>im späteren Verlauf: 1<br>mal pro Woche<br>(Selbstlernerneffekt)<br>Verordnung bei Bedarf                                                                 |
| Atemtherapie, reflektorische<br>Atemtherapie                       | AT                                                        | KG-Atemtherapie                                                                                       | 1-2 mal pro Woche<br>Langzeitverordnung bei<br>Lungenbeteiligung und /<br>oder Beteiligung der<br>Intercostalmuskulatur<br>sinnvoll                                                                                                                |
| Logopädie                                                          | ST2<br>funktionell bedingte<br>Erkrankungen der<br>Stimme | Sprech- und<br>Stimmtherapie-30<br>Sprech- und<br>Stimmtherapie-45<br>Sprech- und<br>Stimmtherapie-60 | 1-2 mal pro Woche<br>Verordnung: bei Bedarf                                                                                                                                                                                                        |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                                                     |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schlucktherapie              | SC<br>krankhafte Störung des Schluckaktes<br>Dysphagie                                                                                                                                                                                        | Schlucktherapie-30<br>Schlucktherapie-45<br>Schlucktherapie-60                                             | 1-2 mal pro Woche<br>Verordnung: bei Bedarf                                                                                         |
| Podologie                    | NF<br>krankhafte Schädigung am Fuß als Folge einer sensiblen oder sensomotorischen Neuropathie (primär oder sekundär) z.B. bei<br>- hereditärer sensibler und autonomer Neuropathie<br>- systemischen Autoimmunerkrankungen<br>- Kollagenosen | Vorrangige Heilmittel:<br>a) Hornhautabtragung<br>b) Nagelbearbeitung<br>c) Podologische Komplexbehandlung | 1-3 mal pro Woche<br>Verordnung: bei Bedarf<br>Langzeit bei dauerhafter Bewegungseinschränkung sinnvoll ( <u>Antrag notwendig</u> ) |
| Paraffinbäder                | EX, LY, SO4                                                                                                                                                                                                                                   | ergänzendes Heilmittel zu MT, MLD, CO2 Bädern – Wärmetherapie mittels Teilbäder mit Peloid/Paraffin        | analog den Verordnungsmengen zu manueller Therapie, manueller Lymphdrainage und CO2 Bädern                                          |
| CO2-Bäder (Kohlensäurebäder) | SO4<br>Sekundäre periphere trophische Störungen bei Erkrankungen                                                                                                                                                                              | Vorrangige Heilmittel:<br>Kohlensäurebäder und Kohlensäuregasbäder (Teilbad, Vollbad)                      | 1-3 mal pro Woche                                                                                                                   |

Tabelle 16: Übersichtstabelle zur Heilmittelversorgung; Abkürzungen: AT = Atemtherapie; MT = manuelle Therapie, MLD = manuelle Lymphdrainage; LY = Lymphabflussstörung, 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;

## 2.11 Fertilität, Sexualität und Schwangerschaft bei Systemischer Sklerose

|      |                                                                                                                                                             |                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 11.1 | Die Familienplanung <u>soll</u> bereits zu Beginn der SSc Therapie in das Behandlungskonzept einbezogen werden                                              | ↑↑<br>Konsens: 100% |
| 11.2 | SSc-Betroffenen im reproduktionsfähigen Alter <u>sollen</u> vor einer Cyclophosphamid-Therapie fertilitätsprotektive Maßnahmen angeboten werden             | ↑↑<br>Konsens: 94%  |
| 11.3 | Sexuelle Dysfunktion bei Frauen und erektile Dysfunktion bei Männern mit SSc <u>sollten</u> erfasst und bei Vorhandensein interdisziplinär behandelt werden | ↑<br>Konsens: 100%  |

|      |                                                                                                                                                                          |                                      |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 11.4 | Bei Patientinnen mit Kinderwunsch <u>sollte</u> das Vorhandensein von Anti-Phospholipid-AK und Anti-SSA/SSB-AK in der Planung berücksichtigt werden                      | ↑<br><b>Konsens:</b><br><b>100%</b>  |
| 11.5 | Vor einer Konzeption <u>sollte</u> die Krankheitsaktivität 6-12 Monate unter einer Therapie stabil niedrig sein, die während der Schwangerschaft fortgesetzt werden kann | ↑<br><b>Konsens:</b><br><b>100%</b>  |
| 11.6 | Schwangerschaften von SSc-Patientinnen <u>sollen</u> als Risiko-Schwangerschaften eingestuft und interdisziplinär betreut werden                                         | ↑↑<br><b>Konsens:</b><br><b>100%</b> |

### 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 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 Frauen mit Cyclophosphamid-Therapie eingeschlossen und eine gesunde Kontrollgruppe fehlte (362). Steen et al. erfassten in einer Umfrage unter SSc Erkrankten bereits 1999 eine fast doppelt so hohe Rate an unerfülltem Kinderwunsch im Vergleich zu Gesunden (363). Eine chinesische Arbeit fand keine erhöhte Rate an Unfruchtbarkeit in einer Umfrage (364). Eine Arbeit zu AMH-Werten junger deutscher SSc-Betroffener im Vergleich zu einer altersgleichen, gesunden Kontrollgruppe bestätigte die signifikant reduzierte ovarielle Reserve (365).

Der Einfluss der Medikation und der Grunderkrankung auf die Fertilität bei Männern ist noch weniger untersucht. Hier steht meist die erektile Störung (s. Kapitel Sexualität) mehr im Vordergrund. Dennoch gibt es ein paar wenige Daten auch zu Männern, welche eine erhöhte Rate an primärem Hypogonadismus zeigte (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 fertilitätserhaltenden Maßnahmen zugeführt werden (366-369), beziehungsweise eine Beratung an einem entsprechenden Zentrum erhalten. Hier existieren Empfehlungen zur Indikation und Durchführung, auch für die SSc (370). Außerdem sollte 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 führen 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 erektile 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 war, 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 hatten 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 Physiotherapie-Programme (mit Beckenbodentraining und gezielter Therapie limitierender muskuloskelettaler 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 kurzwirksame 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. Langwirksame PDEi könnten in der regelmäßigen Anwendung einen gewissen, wenn auch geringen Effekt haben. Intracavernöse 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 Schuberisiko bei Frauen mit Anti-Scl-70-Antikörpern und kurzer Krankheitsdauer (<3-4 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 Präeklampsie kann schwierig sein, jedoch durch gynäkologische Diagnostik unterstützt werden. Wenn eine aktive renale Krise in einer Schwangerschaft vorliegt, soll trotz des potentiellen 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 stabiler 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 Risiko-Beurteilung 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 empfiehlt 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 Meta-Analyse zu einer Prävalenz von ca. 14% (390), wobei die Angaben der Primärliteratur sehr heterogen (0 bis 57%) ausfallen. Auch nach aPL soll vor einer Schwangerschaft gescreent werden und bei Vorhandensein gemäß den geltenden 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 zu Rate gezogen werden (385, 392, 393). Gegeneinander abzuwägen ist jeweils das Risiko einer unkontrollierten Erkrankung gegen das Risiko einer Exposition des Ungeborenen.

Bei vorhandener PAH ist die maternale und fetale Mortalität weiterhin deutlich erhöht (bis 33% bzw. 11 bis 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 fortgeführter Schwangerschaft ist eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung essentiell. Andere Konstellationen, in denen Abraten von einer Schwangerschaft bzw. ein Abbruch erwogen werden sollten, 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 Meta-Analyse betraf dies 10,5% der Patientinnen (381). Auch schwere Manifestationen (pulmonal-arterielle 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 Niveau zurück (380, 381). Vor diesem Hintergrund sollten

Basistherapeutika und Vasodilatoren unter Berücksichtigung der Kompatibilität mit dem Stillen wieder begonnen werden.

## 2.12 Stammzell-Transplantation und andere zelluläre Therapien

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 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 <u>sollte</u> bei entsprechender Risikokonstellation möglichst früh erfolgen | ↑<br>Konsens: 94%              |
| 12.2 | Eine autologe Stammzelltransplantation <u>soll</u> nur an Zentren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden                                                                                                                                                                                                                          | ↑↑<br><b>Konsens:<br/>100%</b> |

Die aHSCT wird bei SSc seit > 20 Jahren eingesetzt. Mittlerweile zeigen 3 RCT die Überlegenheit in Bezug auf ereignisfreies und Gesamtüberleben gegenüber einer 6-12-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 Standardindikation zur aHSCT gewertet ([www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_auto\\_Kap2.6\\_Autoimmunerkrankungen.pdf](http://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_auto_Kap2.6_Autoimmunerkrankungen.pdf)).

Die aHSCT ist aufgrund der Intensität der sogenannten 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 Mortalitäts-Risiko durch die Erkrankung lässt sich teilweise mit Hilfe verschiedener Publikationen und insbesondere mit Hilfe 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  $\leq 50\%$  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  $\geq 25\%$  Zunahme im mRSS und/oder
- $\geq 10\%$  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 (ausreichende Dosierung und Länge der Therapie)

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. In wieweit 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 Verlaufsformen 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 aufwändigen 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 pneumologischen 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 progredienter 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-Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zell-Therapien, mesenchymale Stammzellen (MSC), bispezifische Antikörper-Therapien 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.

### 3 Literatur:

1. Haase I, Ohrndorf S, Baraliakos X, Feist E, Hoyer B, Kiltz U, et al. [Guidelines "Gender-neutral language in the German Society for Rheumatology (DGRh e.V.)"]. *Z Rheumatol*. 2022;81(9):778-9.
2. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-39.
3. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.
4. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-74.
5. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Colic J, Santiago T, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024.
6. Andreasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. 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*. 2014;73(10):1788-92.
7. Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C, Mogensen M, Engelhart M, Torp-Pedersen C, et al. Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: a nationwide cohort study. *BMC Rheumatol*. 2018;2:36.
8. Schinke S, Riemekasten G. [Systemic sclerosis]. *Internist (Berl)*. 2019;60(12):1251-69.
9. Assassi S, Mayes MD. What does global gene expression profiling tell us about the pathogenesis of systemic sclerosis? *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(6):686-91.
10. Huchala E MC, Bruni C. EULAR Textbook on Systemic Sclerosis – Second Edition 2019.
11. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. 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*. 2008;58(12):3902-12.
12. Bellando-Randone S, Del Galdo F, Lepri G, Minier T, Huscher D, Furst DE, et al. 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*. 2021;3(12):e834-e43.
13. Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C, Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. 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 (DNSS) Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(1):70-3.
14. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
15. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163894.
16. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1258-66.
17. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3522-30.
18. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1897-905.
19. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1979;22(2):130-40.

20. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11-8.
21. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Meurer M, Melchers I, Moinzadeh P, et al. [Organ-specific diagnosis in patients with systemic sclerosis: Recommendations of the German Network for Systemic Sclerosis (DNSS)]. *Z Rheumatol*. 2008;67(4):334-6, 7-40.
22. Mouthon L, Bussone G, Berezne A, Noel LH, Guillemin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1040-8.
23. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351-8.
24. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. 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*. 1996;35(4):364-72.
25. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.
26. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19.
27. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):e546-e55.
28. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al. 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*. 2023;11(1):45-54.
29. Khanna D, Denton CP, Jähreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-40.
30. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. 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*. 2022;205(6):674-84.
31. Belz D, Moinzadeh P, Riemekasten G, Henes J, Müller-Ladner U, Blank N, et al. Large Variability of Frequency and Type of Physical Therapy in Patients in the German Network for Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(8):1041-8.
32. Bongioanni SM, Del Rosso A, Galluccio F, Sigismondi F, Miniati I, Conforti ML, et al. Efficacy of connective tissue massage and Mc Mennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(10):1167-73.
33. Filippetti M, Cazzoletti L, Zamboni F, Ferrari P, Caimmi C, Smania N, et al. Effect of a tailored home-based exercise program in patients with systemic sclerosis: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2020;30(9):1675-84.
34. Murphy SL, Barber MW, Homer K, Dodge C, Cutter GR, Khanna D. Occupational Therapy Treatment to Improve Upper Extremity Function in Individuals with Early Systemic Sclerosis: A Pilot Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(11):1653-60.
35. Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(6):289-95.
36. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, Von Kobyletzki G, Freitag M, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):740-7.
37. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology*. 1995;191(1):25-31.

38. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):793-9.
39. Poole JL, Mendelson C, Skipper B, Khanna D. Taking charge of systemic sclerosis: a pilot study to assess the effectiveness of an internet self-management program. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(5):778-82.
40. Uras C, Mastroeni S, Tabolli S, Masini C, Pallotta S, Teofoli P, et al. A comparison between two educational methods in the rehabilitation of the microstomia in systemic sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019;33(11):1747-56.
41. Valenzuela A, Chung L. Calcinosis: pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(6):542-8.
42. Robert L, Kiss N, Medvecz M, Kuroli E, Sardy M, Hidvegi B. Epidemiology and Treatment of Calcinosis Cutis: 13 Years of Experience. *Indian J Dermatol*. 2020;65(2):105-11.
43. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):317-25.
44. von Hodenberg C, Neufeld M, Wohlrab J, Meyer D, Ehrchen J, Sunderkotter C. [Not Available]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(10):1181-3.
45. Gauffenic A, Ratsimbazafy V, Ostertag A, Linglart A, Bourrat E, Leroy C, et al. Effectiveness of topical sodium thiosulfate for ectopic calcifications and ossifications. Results of the CATSS-O study. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152306.
46. Merlino G, Germano S, Carlucci S. Surgical management of digital calcinosis in CREST syndrome. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37(6):1214-9.
47. Manohara R, Breusch SJ. Assessment and Surgical Treatment of Calcinosis of the Shoulder Associated with CREST Syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:9759182.
48. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, et al. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2017;46(6):413-23.
49. Klein-Weigel P, Sander O, Reinhold S, Nielitz J, Steindl J, Richter J. Raynaud's Phenomenon: A Vascular Acrosyndrome That Requires Long-Term Care. *Deutsches Arzteblatt international*. 2021;118(Forthcoming):273-80.
50. Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Journal of scleroderma and related disorders*. 2019;4(2):89-101.
51. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Archives of internal medicine*. 1998;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. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012;41(6):789-800.
53. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1355-60.
54. van Leeuwen NM, Ciaffi J, Liem SIE, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3646-55.
55. Sandqvist G, Wollmer P, Scheja A, Wildt M, Hesselstrand R. Raynaud's phenomenon and its impact on activities in daily life during one year of follow-up in early systemic sclerosis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2018;47(3):206-9.
56. Chikura B, Moore T, Manning J, Vail A, Herrick AL. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(4):783-6.

57. Park JH, Sung YK, Bae SC, Song SY, Seo HS, Jun JB. Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2009;29(9):1081-6.
58. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, Silver RM. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *The Journal of rheumatology*. 2002;29(1):102-6.
59. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2410-20.
60. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1747-55.
61. Hasseli-Fräbel R, Hermann W, Sander O, Triantafyllias K. [Nailfold capillaroscopy-Principles and clinical application]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2022;81(4):313-22.
62. Klein-Weigel PF, Sunderkötter C, Sander O. Nailfold capillaroscopy microscopy - an interdisciplinary appraisal. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2016;45(5):353-64.
63. Smith V, Ickinger C, Hysa E, Snow M, Frech T, Sulli A, et al. Nailfold capillaroscopy. Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2023:101849.
64. Bissell LA, Abignano G, Emery P, Del Galdo F, Buch MH. Absence of Scleroderma pattern at nail fold capillaroscopy valuable in the exclusion of Scleroderma in unselected patients with Raynaud's Phenomenon. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016;17(1):342.
65. Khimdas S, Harding S, Bonner A, Zummer B, Baron M, Pope J. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis care & research*. 2011;63(1):142-9.
66. Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclérodémie). *The Journal of rheumatology*. 2009;36(7):1470-6.
67. Ennis H, Vail A, Wragg E, Taylor A, Moore T, Murray A, et al. A prospective study of systemic sclerosis-related digital ulcers: prevalence, location, and functional impact. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2013;42(6):483-6.
68. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1285-92.
69. Lambova S, Batalov A, Sapundzhiev L, Müller-Ladner U. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis - Frequency, Subtype Distribution and Clinical Outcome. *Current rheumatology reviews*. 2013;9(4):268-73.
70. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(7):1374-82.
71. Lüders S, Friedrich S, Ohrndorf S, Glimm AM, Burmester GR, Riemekasten G, et al. Detection of severe digital vasculopathy in systemic sclerosis by colour Doppler sonography is associated with digital ulcers. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(11):1865-73.
72. Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, Droitcourt C, Cazalets C, de Carlan M, et al. Vascular Evaluation of the Hand by Power Doppler Ultrasonography and New Predictive Markers of Ischemic Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Results of a Prospective Pilot Study. *Arthritis care & research*. 2017;69(4):543-51.
73. Pauling JD, Hackett N, Guida A, Merkel PA. Performance of laser-derived imaging for assessing digital perfusion in clinical trials of systemic sclerosis-related digital vasculopathy: A systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020;50(5):1114-30.
74. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C. Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis care & research*. 2012;64(2):295-7.
75. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C. Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clinical rheumatology*. 2013;32(5):623-7.

76. Guerra MG, Rodrigues M, Águeda A, Rodrigues J, Marona J, Violante A, et al. Osteolysis in Systemic Sclerosis: A Scoping Review. *The Journal of rheumatology*. 2023;50(7):863-72.
77. Cozzi F, Tiso F, Lopatriello S, Ciprian L, Sfriso P, Berto P, et al. The social costs of digital ulcer management in sclerodema patients: an observational Italian pilot study. *Joint bone spine*. 2010;77(1):83-4.
78. Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillemin L, Schwierin B, Rosenberg D, Cornelisse P, et al. Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1770-6.
79. Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, Kreuter A, Weiner SM. Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(4):735-42.
80. Hsieh MC, Chen HH, Chou TY, Su TW, Lin CL, Kao CH. Association between systemic sclerosis and peripheral arterial disease: a nationwide observation retrospective claim records cohort study in Taiwan. *BMJ open*. 2021;11(9):e048149.
81. Yen TH, Chen YW, Hsieh TY, Chen YM, Huang WN, Chen YH, et al. The risk of major adverse cardiovascular events in patients with systemic sclerosis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023.
82. Butt SA, Jeppesen JL, Torp-Pedersen C, Sam F, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Cardiovascular Manifestations of Systemic Sclerosis: A Danish Nationwide Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(17):e013405.
83. Arhuidese I, Malas M, Obeid T, Massada K, Khaled A, Alzahrani A, et al. Outcomes after open infrainguinal bypass in patients with scleroderma. *Journal of vascular surgery*. 2016;64(1):117-23.
84. Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, Kimura H, Fukayama M, Miyata T. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *Journal of vascular surgery*. 2009;49(4):918-23.
85. Hasegawa M, Nagai Y, Tamura A, Ishikawa O. Arteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis. *The British journal of dermatology*. 2006;155(6):1159-64.
86. Zweifler AJ, Trinkaus P. Occlusive digital artery disease in patients with Raynaud's phenomenon. *The American journal of medicine*. 1984;77(6):995-1001.
87. Hughes M, Wilkinson J, Moore T, Manning J, New P, Dinsdale G, et al. Thermographic Abnormalities are Associated with Future Digital Ulcers and Death in Patients with Systemic Sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(8):1519-22.
88. Zhang W, Xu JR, Lu Q, Ye S, Liu XS. High-resolution magnetic resonance angiography of digital arteries in SSc patients on 3 Tesla: preliminary study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(9):1712-9.
89. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 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). *European heart journal*. 2018;39(9):763-816.
90. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12(12):Cd000467.
91. Ingegnoli F, Schioppo T, Allanore Y, Caporali R, Colaci M, Distler O, et al. Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;48(4):686-93.
92. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;1998(2):Cd000953.

93. Tosi S, Marchesoni A, Messina K, Bellintani C, Sironi G, Faravelli C. Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs under experimental and clinical research*. 1987;13(1):37-42.
94. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(12):2646-55.
95. Russell IJ, Lessard JA. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study. *The Journal of rheumatology*. 1985;12(1):94-8.
96. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Archives of dermatology*. 1984;120(3):329-31.
97. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;1998(2):Cd000956.
98. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1696-9.
99. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1460-71.
100. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2420-8.
101. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1009-15.
102. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Del Papa N, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):253-6.
103. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000953.
104. Franks AG, Jr. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet (London, England)*. 1982;1(8263):76-7.
105. Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, Lo Sicco K, Franks AG, Jr. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(6):1110-8.e3.
106. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32-8.
107. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G, et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(8):1661-9.
108. Senet P, Maillard H, Diot E, Lazareth I, Blaise S, Arnault JP, et al. 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 & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2023;75(3):459-67.
109. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(5):620-8.
110. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(8):1327-39.

111. Garaiman A, Steigmiller K, Gebhard C, Mihai C, Dobrota R, Bruni C, et al. Use of platelet inhibitors for digital ulcers related to systemic sclerosis: EUSTAR study on derivation and validation of the DU-VASC model. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(SI):SI91-SI100.
112. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(9):1801-8.
113. Sadik HY, Moore TL, Vail A, Murray A, Anderson M, Blann A, et al. Lack of effect of 8 weeks atorvastatin on microvascular endothelial function in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(5):990-6.
114. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(9):1038-43.
115. Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, Alessandri E, Sulli A. Aminaphtone Efficacy in Primary and Secondary Raynaud's Phenomenon: A Feasibility Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:293.
116. Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clinical rheumatology*. 2009;28(12):1379-84.
117. de Souza RB, Macedo AR, Kuruma KA, Macedo PA, Borges CT. Pentoxifylline in association with vitamin E reduces cutaneous fibrosis in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2009;28(10):1207-12.
118. Negrini S, Spanò F, Penza E, Rollando D, Indiveri F, Filaci G, et al. Efficacy of cilostazol for the treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental medicine*. 2016;16(3):407-12.
119. Ahijón-Lana M, Baragaño-Ordóñez E, Veiga-Cabello R, de la Cruz-Tapidor C, Carreira PE. Treatment of Raynaud phenomenon and ischemic ulcers associated to systemic sclerosis with hyperbaric oxygen. *Reumatologia clinica*. 2022;18(4):246-8.
120. Suliman YA, Campochiaro C, Hughes M, Schoones JW, Giuggioli D, Moinzadeh P, et al. Surgical management of digital ulcers in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2023;63:152266.
121. Herrick AL, Philobos M. Pharmacological management of digital ulcers in systemic sclerosis - what is new? Expert opinion on pharmacotherapy. 2023;24(10):1159-70.
122. Del Papa N, Di Luca G, Andracco R, Zaccara E, Maglione W, Pignataro F, et al. 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 research & therapy*. 2019;21(1):7.
123. Daumas A, Magalon J, Jouve E, Casanova D, Philandrianos C, Abellan Lopez M, et al. 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 (Oxford, England)*. 2022;61(5):1936-47.
124. Khanna D, Caldron P, Martin RW, Kafaja S, Spiera R, Shahouri S, et al. Adipose-Derived Regenerative Cell Transplantation for the Treatment of Hand Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2022;74(8):1399-408.
125. Cao Y, Kan H, Ma X, Zhang Y, Huang J, Long X. Autologous fat or adipose-derived stem cell grafting in systemic sclerosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2023;41(8):1659-69.
126. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part II: management and therapeutics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;87(5):957-78.
127. Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, Jacob J, Egashira R, Moser J, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur Respir J*. 2020;56(1).
128. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1581-6.

129. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-95.
130. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.
131. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134(3):601-5.
132. Goh NS, Veeraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2005-12.
133. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, Fletcher S, Cerri S, Dimitrov B, et al. "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):103.
134. Kreuter M, Behr J, Bonella F, Costabel U, Gerber A, Hamer OW, et al. [Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases]. *Pneumologie*. 2023;77(5):269-302.
135. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
136. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. 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*. 2015;67(12):3256-61.
137. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airo P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-27.
138. Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggar R, et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res*. 2023;24(1):6.
139. Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(6):748-55.
140. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med*. 2000;132(12):947-54.
141. Alex G, Shanoj KC, Varghese DR, Sageer Babu AS, Reji R, Shenoy PD. Co prescription of anti-acid therapy reduces the bioavailability of mycophenolate mofetil in systemic sclerosis patients: A crossover trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152270.
142. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2023;61(6).
143. Keret S, Henig I, Zuckerman T, Kaly L, Shouval A, Awisat A, et al. Outcomes in progressive systemic sclerosis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation compared with combination therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(6):1534-8.
144. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, et al. 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*. 2011;378(9790):498-506.
145. Greco R, Alexander T, Del Papa N, Muller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *EClinicalMedicine*. 2024;69:102476.
146. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Furst DE. Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1066-7.
147. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(24):2490-8.

148. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9.
149. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. 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*. 2021;9(5):476-86.
150. Khanna D SC, Bernstein E, Goldin J, Tashkin D, Roth M. Combination Therapy of Mycophenolate Mofetil and Pirfenidone vs. Mycophenolate Alone: Results from the Scleroderma Lung Study III. *ACR* 2022; Philadelphia: Arthritis Rheumatol.; 2022.
151. Kreuter M, Bonella F, Blank N, Riemekasten G, Muller-Ladner U, Henes J, et al. Anti-acid therapy in SSc-associated interstitial lung disease: long-term outcomes from the German Network for Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(9):3067-74.
152. Behr J, Gunther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, et al. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie*. 2013;67(2):81-111.
153. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J*. 2011;37(4):743-6.
154. Haidl P, Jany B, Geiseler J, Andreas S, Arzt M, Dreher M, et al. [Guideline for Long-Term Oxygen Therapy - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*. 2020;74(12):813-41.
155. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(7):903-11.
156. Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, Johnson BA, George MP, Bhamra J, et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):784-92.
157. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153).
158. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4.
159. Moinezhadeh P, Bonella F, Oberste M, Welwitage J, Blank N, Riemekasten G, et al. 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*. 2024;165(1):132-45.
160. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1).
161. Prisco AR, Castro JR, Roukoz H, Tholakanahalli VN. Premature Ventricular Complexes: Benign versus Malignant - How to approach? *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2023;23(6):189-95.
162. Yamamoto A, Nagao M, Shirai Y, Nakao R, Sakai A, Kaneko K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging T1 mapping and late gadolinium enhancement entropy: Prognostic value in patients with systemic sclerosis. *J Cardiol*. 2023;82(5):343-8.
163. Bissell LA, Dumitru RB, Erhayiem B, Abignano G, Fent G, Kidambi A, et al. Incidental significant arrhythmia in scleroderma associates with cardiac magnetic resonance measure of fibrosis and hs-TnI and NT-proBNP. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1221-6.
164. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626.
165. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
166. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.

167. Ferlito A, Campochiaro C, Tomelleri A, Dagna L, De Luca G. Primary heart involvement in systemic sclerosis, from conventional to innovative targeted therapeutic strategies. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;7(3):179-88.
168. Keret S, Chutko B, Dobrecky-Mery I, Wolak A, Hardak E, Slobodin G, et al. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation protocol for systemic sclerosis with myocarditis- a two-step approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2024.
169. Ninagawa K, Kato M, Tsuneta S, Ishizaka S, Ujiie H, Hisada R, et al. Beneficial effects of nintedanib on cardiomyopathy in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2550-5.
170. Scardina GA, Messina P. Systemic sclerosis: description and diagnostic role of the oral phenomena. *Gen Dent*. 2004;52(1):42-7.
171. Mouthon L, Rannou F, Berezne A, Pagnoux C, Arene JP, Fois E, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1651-5.
172. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1113-6.
173. Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA. Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005;32(4):637-41.
174. Kuo CF, Luo SF, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Cancer risk among patients with systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(1):44-9.
175. Benz K, Baulig C, Knippschild S, Strietzel FP, Hunzelmann N, Jackowski J. Prevalence of Oral and Maxillofacial Disorders in Patients with Systemic Scleroderma-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10).
176. Zhang S, Zhu J, Zhu Y, Zhang X, Wu R, Li S, et al. Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):250.
177. Gomes da Silva GS, Maymone de Melo ML, Leao JC, Carvalho AT, Porter S, Duarte A, et al. Oral features of systemic sclerosis: A case-control study. *Oral Dis*. 2019;25(8):1995-2002.
178. Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Lo E, Gravel S, et al. Relationship between disease characteristics and orofacial manifestations in systemic sclerosis: Canadian Systemic Sclerosis Oral Health Study III. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):681-90.
179. Pecher AC, Gunaydin B, Finke H, Henes J. Evaluation of oral health in 148 patients with systemic sclerosis-data from a prospective interdisciplinary monocentric cohort. *Rheumatol Int*. 2024;44(8):1567-73.
180. Smirani R, Truchetet ME, Poursac N, Naveau A, Schaefferbeke T, Devillard R. Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(9):808-15.
181. Stafne EC AL. A characteristic dental finding in acrosclerosis and diffuse scleroderma. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1944(30):C25-C9.
182. Puzio A, Przywara-Chowaniec B, Postek-Stefanska L, Mrowka-Kata K, Trzaska K. Systemic sclerosis and its oral health implications. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(4):547-54.
183. Reichart PA, Schmidt-Westhausen AM, Khongkhunthian P, Strietzel FP. Dental implants in patients with oral mucosal diseases - a systematic review. *J Oral Rehabil*. 2016;43(5):388-99.
184. Jackowski J, Strietzel FP, Hunzelmann N, Parwani P, Jackowski A, Benz K. 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*. 2021;7(1):118.
185. Jackowski J, Strietzel FP, Benz K. 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*. 2024;39(1):142-52.
186. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, Nyabera A, Castillo FC, Tu W, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(45):e31780.
187. Frieling T. Sklerodermie. *Gastroenterologie*. 2022(17):296–307.

188. Cheah JX, Khanna D, McMahan ZH. Management of scleroderma gastrointestinal disease: Lights and shadows. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;7(2):85-97.
189. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(3):247-56.
190. Keane N, Ghannam A, Fragkos KC, Rahman F. Oral, enteral and parenteral nutritional therapies in scleroderma: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;51:174-84.
191. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, Chen JZ, Xavier RJ, Pasricha PJ, et al. Author Correction: Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(3):191.
192. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, Chen JZ, Xavier RJ, Pasricha PJ, et al. Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(3):166-81.
193. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(13):222-32.
194. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):165-8.
195. Autorinnen/Autoren, Collaborators. [Not Available]. *Z Gastroenterol*. 2023;61(7):862-933.
196. Autoren, Collaborators. [Not Available]. *Z Gastroenterol*. 2023;61(5):544-606.
197. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(6-7):466-9.
198. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28-34.
199. Ye Y, Bennett D. The First National Prevalence Estimation of Gastroparesis in the United States Using a Large-scale Retrospective Database. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):106.
200. Gundling F, Frieling T. [Not Available]. *Z Gastroenterol*. 2024;62(2):224-30.
201. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, Abell TL, Bernard CE, Koch KL, et al. Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care are Interchangeable Syndromes With Common Clinical and Pathologic Features. *Gastroenterology*. 2021;160(6):2006-17.
202. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(7):883-4.
203. Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Management of Medically Refractory Gastroparesis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):491-500.
204. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, Vaughn VM, Petrey J, Greer K, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(8):1197-220.
205. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, et al. 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*. 2022;10(1):15-40.
206. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Menard JF, Levesque H. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1314-9.
207. McMahan ZH, Paik JJ, Wigley FM, Hummers LK. Determining the Risk Factors and Clinical Features Associated With Severe Gastrointestinal Dysmotility in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(9):1385-92.
208. McMahan ZH, Tucker AE, Perin J, Volkmann ER, Kulkarni S, Ziessman HA, et al. 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 (Hoboken)*. 2022;74(3):442-50.

209. Parodi A, Sessarego M, Greco A, Bazzica M, Filaci G, Setti M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1257-62.
210. Pittman N, Rawn SM, Wang M, Masetto A, Beattie KA, Larche M. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(10):1802-11.
211. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kulak P, Krasowska D. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(1):1-8.
212. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):775-84.
213. Sawadpanich K, Soison P, Chunlertrith K, Mairiang P, Sukeepaisarnjaroen W, Sangchan A, et al. Prevalence and associated factors of small intestinal bacterial overgrowth among systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(4):695-9.
214. Andresen V, Becker G, Frieling T, Goebel-Stengel M, Gundling F, Herold A, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol.* 2022;60(10):1528-72.
215. Dein E, Kuo PL, Hong YS, Hummers LK, Mecoli CA, McMahan ZH. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):405-10.
216. Sattar B, Chokshi RV. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(7):33.
217. Brandler JB, Sweetser S, Khoshbin K, Babameto M, Prokop LJ, Camilleri M. Colonic Manifestations and Complications Are Relatively Under-Reported in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(12):1847-56.
218. Dein EJ, Wigley FM, McMahan ZH. Linaclotide for the treatment of refractory lower bowel manifestations of systemic sclerosis. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):174.
219. Ahuja NK, Mische L, Clarke JO, Wigley FM, McMahan ZH. Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):111-6.
220. Frieling T. *Anale Stuhlinkontinenz. Gastroenterologe* 10:185–90.
221. Bharucha AE, Knowles CH, Mack I, Malcolm A, Oblizajek N, Rao S, et al. Faecal incontinence in adults. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):53.
222. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, Corrigan ML, Coughlin KL, Shatnawei A, et al. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(7):559-64.
223. Baron M BP, Cote LF et al. Screening and management for malnutrition and related gastrointestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S42–S6.
224. Baubet T, Ranque B, Taieb O, Berezne A, Bricou O, Mehallel S, et al. Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients. *Presse Med.* 2011;40(2):e111-9.
225. Wunderle C, Gomes F, Schuetz P, Stumpf F, Austin P, Ballesteros-Pomar MD, et al. ESPEN practical guideline: Nutritional support for polymorbid medical inpatients. *Clin Nutr.* 2024;43(3):674-91.
226. Loser C. Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(51-52):911-7.
227. Hofmann NN, Ambuhl RA, Jordan S, Distler O. Calcineurin inhibitors in systemic sclerosis - a systematic literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221092374.
228. Weiner SM. [Renal Involvement in Connective Tissue Diseases]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(2):89-100.
229. Moynadeh P, Kuhr K, Siegert E, Blank N, Sunderkoetter C, Henes J, et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *J Rheumatol.* 2020;47(2):241-8.

230. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, Furst DE, Khanna D. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):666-72.
231. Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E, et al. Generation of a Core Set of Items to Develop Classification Criteria for Scleroderma Renal Crisis Using Consensus Methodology. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):964-71.
232. Scheen M, Dominati A, Olivier V, Nasr S, De Seigneux S, Mekinian A, et al. Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2023;22(6):103330.
233. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal Disease and Systemic Sclerosis: an Update on Scleroderma Renal Crisis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(3):378-91.
234. Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E, et al. Generation of a Core Set of Items to Develop Classification Criteria for Scleroderma Renal Crisis Using Consensus Methodology. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):964-71.
235. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163894.
236. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, Bailey WT, Little DJ, Knight KR, et al. Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *J Rheumatol.* 2019;46(1):85-92.
237. Butikofer L, Varisco PA, Distler O, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Riemekasten G, et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):59.
238. Xiong A, Cao Y, Xiang Q, Song Z, Zhang Y, Zhou S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prior to scleroderma renal crisis in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(6):722-31.
239. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, Stitt RS, Bailey WT, Little DJ, et al. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):279.
240. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(4):532-48.
241. Yamashita H, Kamei R, Kaneko H. Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(12):2099-106.
242. Weiner SM WR. Stellenwert der Nierenbiopsie bei Lupusnephritis. *Aktuelle Rheumatologie.* 2020;45(04):319-27.
243. Batal I, Domsic RT, Medsger TA, Bastacky S. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:543704.
244. de Vries-Bouwstra JK, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Balbir-Gurman A. Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2020;47(2):249-54.
245. Penn H, Quillinan N, Khan K, Chakravarty K, Ong VH, Burns A, et al. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *QJM.* 2013;106(9):839-48.
246. Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, Favaro M, Tison T, Tonello M, et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4398-403.
247. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Reports in Nephrology.* 2018;2018:6051083.
248. Farrukh L, Steen VD, Shapiro L, Mehta S. Studying the Role of C5-Inhibition Therapy in Scleroderma Renal Crisis-Induced Thrombotic Microangiopathy - A Review of Literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;63:152256.
249. Stern EP, Host LV, Wanjiku I, Escott KJ, Gilmour PS, Ochiel R, et al. Zibotentan in systemic sclerosis-associated chronic kidney disease: a phase II randomised placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):130.

250. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, Rosman JB, Brown FG, Wiggins KJ, et al. End-stage kidney disease due to scleroderma--outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3165-71.
251. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2565-9.
252. Bertrand D, Dehay J, Ott J, Sberro R, Brunelle C, Kamar N, et al. Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study. *Transpl Int*. 2017;30(3):256-65.
253. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(2):339-50.
254. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. 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*. 2012;41(6):801-14.
255. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):507-18.
256. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, et al. 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*. 2010;37(7):1488-501.
257. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1347-56.
258. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thoms BD. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(4):762-7.
259. Tedeschi E, Pingani L, Simoni E, Ferrari D, Giubbarelli C, Giuggioli D, et al. Correlation of articular involvement, skin disfigurement and unemployment with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis: a hospital sample. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(2):186-94.
260. Polimeni M, Feniman D, Skare TS, Nisihara RM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):877-80.
261. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, Tanaka C, Komura K, Hamaguchi Y, et al. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2135-9.
262. Riccardi A, Martinroche G, Contin-Bordes C, Avouac J, Gobeaux C, Cauvet A, et al. Erosive arthritis autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151947.
263. Scherlinger M, Lutz J, Galli G, Richez C, Gottenberg JE, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis overlap and non-overlap syndromes share clinical characteristics but differ in prognosis and treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):36-42.
264. Chapin R, Hant FN. Imaging of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(3):515-46.
265. Elhai M, Guerini H, Bazeli R, Avouac J, Freire V, Drape JL, et al. Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1244-9.
266. Low AH, Lax M, Johnson SR, Lee P. Magnetic resonance imaging of the hand in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(5):961-4.
267. Stoenoiu MS, Houssiau FA, Lecouvet FE. Tendon friction rubs in systemic sclerosis: a possible explanation--an ultrasound and magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(3):529-33.
268. Hughes M, Bruni C, Cuomo G, Delle Sedie A, Gargani L, Gutierrez M, et al. The role of ultrasound in systemic sclerosis: On the cutting edge to foster clinical and research advancement. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021;6(2):123-32.
269. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, Iudici M, Rotondo A, Valentini G. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1414-7.

270. Hubac J, Gilson M, Gaudin P, Clay M, Imbert B, Carpentier P. 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*. 2020;87(3):229-33.
271. Gutierrez M, Pineda C, Cazenave T, Piras M, Erre GL, Draghessi A, et al. Ultrasound in systemic sclerosis. A multi-target approach from joint to lung. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1039-47.
272. Chitale S, Ciapetti A, Hodgson R, Grainger A, O'Connor P, Goodson NJ, et al. Magnetic resonance imaging and musculoskeletal ultrasonography detect and characterize covert inflammatory arthropathy in systemic sclerosis patients with arthralgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2357-61.
273. Kilic E, Kilic G, Akgul O, Ozgocmen S. Presence of enthesopathy demonstrated with ultrasonography in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(5):731-6.
274. Terenzi R, Karalilova R, Lepri G, Bruni C, Bellando-Randone S, Manetti M, et al. Enthesopathy and involvement of synovio-entheseal complex in systemic sclerosis: an ultrasound pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):580-5.
275. Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Maranian P, Indulkar L, Khanna D, et al. Tendon friction rubs in early diffuse systemic sclerosis: prevalence, characteristics and longitudinal changes in a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):955-9.
276. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1474-7.
277. Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Gelber AC. Myopathy in scleroderma, its identification, prevalence, and treatment: lessons learned from cohort studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):124-30.
278. Muangchan C, Canadian Scleroderma Research G, Baron M, Pope J. The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1545-56.
279. Paik J. CC, Hummers L. Skeletal myopathy in systemic sclerosis associates with higher disease burden and mortality. *Arthritis Rheumatol* 2022;74.
280. Lazzaroni MG, Marasco E, Campochiaro C, DeVries-Bouwstra J, Gonzalez-Perez MI, Rojas-Serrano J, et al. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5028-41.
281. Ross L, Lindqvist A, Costello B, Hansen D, Brown Z, Day JA, et al. Using magnetic resonance imaging to map the hidden burden of muscle involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):84.
282. Jung M, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope JE, Canadian Scleroderma Research G. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):217-20.
283. Koschik RW, 2nd, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger TA, Jr. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 Suppl 71):S12-6.
284. Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C, Humbel RL, Goetz J, Roufosse F, et al. Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):129-33.
285. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, Canadian Scleroderma Research G, Mahler M, et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1608-15.
286. Leclair V, D'Aoust J, Gyger G, Landon-Cardinal O, Meyer A, O'Ferrall E, et al. Autoantibody profiles delineate distinct subsets of scleromyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(3):1148-57.
287. Vulsteke JB, Piette Y, Bonroy C, Verschueren P, Blockmans D, Vanderschueren S, et al. Anti-RuvBL1/2 autoantibodies in patients with systemic sclerosis or idiopathic inflammatory myopathy and a nuclear speckled pattern. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):742-4.
288. Beckett VL, Conn DL, Fuster V, Osmundson PJ, Strong CG, Chao EY, et al. Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthritis Rheum*. 1984;27(10):1137-43.

289. Griffiths-Jones DJ, Garcia YS, Ryder WD, Pauling JD, Hall F, Lanyon P, et al. A Phase II randomized controlled trial of oral prednisolone in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (PRedSS). *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(9):3133-8.
290. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1613-9.
291. DeLea SL, Chavez-Chiang NR, Poole JL, Norton HE, Sibbitt WL, Jr., Bankhurst AD. Sonographically guided hydrodissection and corticosteroid injection for scleroderma hand. *Clin Rheumatol*. 2011;30(6):805-13.
292. Walker KM, Pope J, participating members of the Scleroderma Clinical Trials C, Canadian Scleroderma Research G. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):42-55.
293. Bruni C, Praino E, Guiducci S, Bellando-Randone S, Furst DE, Matucci-Cerinic M. Hydroxychloroquine and joint involvement in systemic sclerosis: Preliminary beneficial results from a retrospective case-control series of an EUSTAR center. *Joint Bone Spine*. 2017;84(6):747-8.
294. Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, Gourh P, Agarwal SK, McNearney TA, et al. Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):589-98.
295. Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, Tomlinson GA. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(2):323-9.
296. Krishna Sumanth M, Sharma VK, Khaitan BK, Kapoor A, Tejasvi T. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):218-23.
297. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M, et al. 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*. 2007;25(4):613-6.
298. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):205-12.
299. Sebastiani M, Giuggioli D, Vesprini E, Caruso A, Ferri C. Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1175-6.
300. Volkman ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(7):1451-60.
301. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):84-8.
302. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1595-9.
303. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1241-7.
304. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, et al. Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2256-61.
305. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. 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*. 2002;29(11):2371-8.
306. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol*. 2002;29(2):298-304.

307. Valentini G, Paone C, La Montagna G, Chiarolanza I, Menegozzo M, Colutta E, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(1):35-8.
308. Au K, Mayes MD, Maranian P, Clements PJ, Khanna D, Steen VD, et al. Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(12):1772-8.
309. Bargagli E, Galeazzi M, Bellisai F, Volterrani L, Rottoli P. Infliximab Treatment in a Patient with Systemic Sclerosis Associated with Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Respiration*. 2005.
310. Li T, Liu Y, Xu H. Successful treatment of infliximab in a patient with scleroderma: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6737.
311. Bosello S, De Santis M, Tolusso B, Zoli A, Ferraccioli G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 2005;143(12):918-20.
312. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1636-7.
313. Omair MA, Phumethum V, Johnson SR. Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 Suppl 71):S55-9.
314. Denton C, Engelhart M, Tvede N, Khan K, Carreira PE, Diaz Gonzalez F, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2006;54 (Suppl. 9):524.
315. Allanore Y, Devos-Francois G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):834-5.
316. Sterba G, Sterba Y, Stempel C, Blank J, Azor E, Gomez L. Macrophage activation syndrome induced by etanercept in a patient with systemic sclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2010;12(7):443-5.
317. Liozon E, Ouattara B, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Severe polymyositis and flare in autoimmunity following treatment with adalimumab in a patient with overlapping features of polyarthritis and scleroderma. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(6):484-6.
318. Ranganathan P. Infliximab-induced scleredema in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(6):319-22.
319. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-64.
320. Distler JH, Jordan S, Airo P, Alegre-Sancho JJ, Allanore Y, Balbir Gurman A, et al. Is there a role for TNFalpha antagonists in the treatment of SSC? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S40-5.
321. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94.
322. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):578-83.
323. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-31.
324. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19(3):353-9.
325. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spano C, Angelucci C, Tolusso B, et al. 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*. 2010;12(2):R54.
326. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-80.

327. Narvaez J, J LL, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yanez MA, et al. 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.* 2020;50(5):977-87.
328. Yarkan Tugsal H, Zengin B, Kenar G, Onen F, Birlik M. 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.* 2022;25(7):755-68.
329. Srikantharajah D, Lloyd ME, Kiely PDW. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment in PM/Scl antibody-associated disease: case-based review. *Rheumatol Int.* 2022;42(2):359-64.
330. de Paoli FV, Nielsen BD, Rasmussen F, Deleuran B, Sondergaard K. Abatacept induces clinical improvement in patients with severe systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(4):342-5.
331. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1217-20.
332. Chung L, Spino C, McLain R, Johnson SR, Denton CP, Molitor JA, et al. 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.* 2020;2(12):e743-e53.
333. Castellvi I, Elhai M, Bruni C, Airo P, Jordan S, Beretta L, et al. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1489-93.
334. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. 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.* 2018;77(2):212-20.
335. Panopoulos ST, Tektonidou MG, Bournia VK, Arida A, Sfrikakis PP. Anti-interleukin 6 Therapy Effect for Refractory Joint and Skin Involvement in Systemic Sclerosis: A Real-world, Single-center Experience. *J Rheumatol.* 2022;49(1):68-73.
336. Wakabayashi H, Kino H, Kondo M, Yamanaka K, Hasegawa M, Sudo A. 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.* 2019;3:15.
337. Isomura Y, Shirai Y, Kuwana M. Clinical worsening following discontinuation of tocilizumab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a single-centre experience in Japan. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(11):4491-6.
338. Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):977-9.
339. Tandaipan J, Guillen-Del-Castillo A, Simeon-Aznar CP, Carreira PE, De la Puente C, Narvaez J, et al. Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103441.
340. Sanges S, Riviere S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A, Chatelus E, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017;16(4):377-84.
341. Chaigne B, Rodeia S, Benmostefa N, Berezne A, Authier J, Cohen P, et al. Corticosteroid-sparing benefit of intravenous immunoglobulin in systemic sclerosis-associated myopathy: A comparative study in 52 patients. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102431.
342. Kyriakou A, Parperis K, Nikiphorou E, Psarelis S. Successful use of tofacitinib in the treatment of diffuse systemic sclerosis and axial spondyloarthritis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2021;41(3):671-5.
343. Mv P, Maikap D, Padhan P. Successful Use of Tofacitinib in Scleroderma Arthropathy. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(2):266-8.
344. Morrisroe K, Hudson M, Baron M, de Vries-Bouwstra J, Carreira PE, Wuttge DM, et al. Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 113(4):53-60.

345. Knafo R, Haythornthwaite JA, Heinberg L, Wigley FM, Thombs BD. The association of body image dissatisfaction and pain with reduced sexual function in women with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1125-30.
346. Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Berezne A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):214-7.
347. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005;32(1):51-7.
348. Suarez-Almazor ME, Kallen MA, Roundtree AK, Mayes M. Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. *J Rheumatol*. 2007;34(8):1718-26.
349. Heyne S, Haufe E, Beissert S, Schmitt J, Gunther C. Determinants of Depressive Symptoms, Quality of Life, Subjective Health Status and Physical Limitation in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv6502.
350. Augustin M AU, Bullinger M., Gieler U. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie *Dermatol Psychosom* 2000;1:76–82.
351. Zaghlol RS, Dawa GA, Makarm WK. Functional Disability among Systemic Sclerosis Patients: Relation to Disease Characteristics and Quality of Life Parameters. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(3):257-65.
352. Kocher A, Ndosi M, Denhaerynck K, Simon M, Dwyer AA, Distler O, et al. 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*. 2021;16(1):356.
353. Murphy SL, Kratz AL, Whibley D, Poole JL, Khanna D. Fatigue and Its Association With Social Participation, Functioning, and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(3):415-22.
354. Sierakowska M, Doroszkiewicz H, Sierakowska J, Olesinska M, Grabowska-Jodkowska A, Brzosko M, et al. Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Qual Life Res*. 2019;28(12):3347-54.
355. Peytrignet S, Denton CP, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, Silman A, et al. Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):370-81.
356. Waszczykowski M, Dziankowska-Bartkowiak B, Podgorski M, Fabis J, Waszczykowska A. Role and effectiveness of complex and supervised rehabilitation on overall and hand function in systemic sclerosis patients-one-year follow-up study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15174.
357. Becetti K, Kwakkenbos L, Carrier ME, Gordon JK, Nguyen JT, Mancuso CA, et al. Physical or Occupational Therapy Use in Systemic Sclerosis: A Scleroderma Patient-centered Intervention Network Cohort Study. *J Rheumatol*. 2019;46(12):1605-13.
358. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, Voulgari PV, Siafaka V, Bai M, et al. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):47-56.
359. Kwakkenbos L, Arthurs E, van den Hoogen FH, Hudson M, van Lankveld WG, Baron M, et al. 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*. 2013;8(1):e53923.
360. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, et al. Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1782-7.
361. Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, Distler O, Domjan A, Van den Ende CHM, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):720-9.
362. Jutiviboonsuk A, Salang L, Eamudomkarn N, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Foocharoen C. Prevalence and clinical associations with premature ovarian insufficiency, early menopause, and low ovarian reserve in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2267-75.

363. Steen VD, Medsger TA, Jr. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):763-8.
364. Dai L, Xu D, Li X, Huang S, Duan X, Zheng A, et al. Reproductive health in female patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(7):1911-6.
365. Pecher AC, Henes JC, Demin A, Staufenberg EM, Henes M. Ovarian reserve alteration in premenopausal women with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2024.
366. Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:77-84.
367. Bruni C, Furst DE. The burning question: To use or not to use cyclophosphamide in systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(Suppl 3):S237-S41.
368. Harward LE, Mitchell K, Pieper C, Copland S, Criscione-Schreiber LG, Clowse ME. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus.* 2013;22(1):81-6.
369. Massenkeil G, Alexander T, Rosen O, Dorken B, Burmester G, Radbruch A, et al. Long-term follow-up of fertility and pregnancy in autoimmune diseases after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Rheumatol Int.* 2016;36(11):1563-8.
370. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Bust DM, Fehm T, Frambach T, et al. Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(1):53-62.
371. Schmalzing M, Nau LF, Gernert M, Froehlich M, Schwaneck EC, Pecher AC, et al. Sexual function in German women with systemic sclerosis compared to women with systemic lupus erythematosus and evaluation of a screening test. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 125(3):59-64.
372. Minopoulou I, Pyrgidis N, Tishukov M, Sokolakis I, Baniotopoulos P, Kefas A, et al. Sexual dysfunction in women with systemic autoimmune rheumatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(3):1021-30.
373. Ruffolo AF, Serati M, Casiraghi A, Benini V, Scancarello C, Di Dedda MC, et al. The Impact of Systemic Sclerosis on Sexual Health: An Italian Survey. *Healthcare (Basel).* 2023;11(16).
374. Krittian SM, Saur SJ, Schloegl A, Ritzau J, Xenitidis T, Pecher AC, et al. 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.* 2021;39 Suppl 131(4):52-6.
375. Sirithanaphol W, Mahakkanukrauh A, Nanagara R, Foocharoen C. Prevalence of erectile dysfunction in Thai scleroderma patients and associated factors. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279087.
376. Baniotopoulos P, Pyrgidis N, Minopoulou I, Tishukov M, Sokolakis I, Hatzichristodoulou G, et al. Treatment of Sexual Dysfunction in Women with Systemic Autoimmune Rheumatic Disorders: A Systematic Review. *Sex Med Rev.* 2022;10(4):520-8.
377. Hermankova B, Spiritovic M, Oreska S, Storkanova H, Mann H, Pavelka K, et al. Effect of an 8-Week Tailored Physiotherapy Program on Sexual Health in Women with Scleroderma and Myositis: A Controlled Pilot Study. *Rheumatol Ther.* 2023;10(4):1089-105.
378. Haensch CA, Hilz M, Jost W, Kaufmann A, Kessler T, Lahrmann H. [S1-Guideline for Diagnosis and Treatment of Erectile Dysfunction]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2019;87(4):225-33.
379. Jaeger VK, Walker UA. Erectile Dysfunction in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(8):49.
380. Barilaro G, Castellanos A, Gomez-Ferreira I, Lledo GM, Della Rocca C, Fernandez-Blanco L, et al. Systemic sclerosis and pregnancy outcomes: a retrospective study from a single center. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):91.
381. Blagojevic J, AlOdhaibi KA, Aly AM, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, et al. Pregnancy in Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020;47(6):881-7.
382. Tombetti E RV, Betelli M, et al. Op0175: International Multicentric Prospective Study on Pregnancy in Systemic Sclerosis (impress-2). *EULAR: Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):105-105; 2021.

383. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airo P, Bajocchi G, Bellisai F, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1970-7.
384. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol.* 1999;94(1):15-20.
385. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):461-88.
386. Braun J, Balbir-Gurman A, Toledano K, Tavor Y, Braun-Moscovici Y. Favourable outcome of planned pregnancies in systemic sclerosis patients during stable disease. *Scand J Rheumatol.* 2022;51(6):513-9.
387. Betelli M, Breda S, Ramoni V, Parisi F, Rampello S, Limonta M, et al. Pregnancy in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2018;3(1):21-9.
388. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):632-7.
389. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, et al. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(3):292-302.
390. Sobanski V, Lemaire-Olivier A, Giovannelli J, Dauchet L, Simon M, Lopez B, et al. 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.* 2018;9:2457.
391. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-304.
392. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.
393. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):e48-e88.
394. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009;30(3):256-65.
395. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1650-7.
396. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 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.* 2016;37(1):67-119.
397. Burt RK, Han X, Quigley K, Arnautovic I, Shah SJ, Lee DC, et al. 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.* 2021;56(1):50-9.
398. Henes J, Oliveira MC, Labopin M, Badoglio M, Scherer HU, Del Papa N, et al. 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.* 2021;106(2):375-83.
399. Blank N, Schmalzing M, Moinsadeh P, Oberste M, Siegert E, Muller-Ladner U, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves long-term survival-data from a national registry. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):258.
400. Becker M, Graf N, Sauter R, Allanore Y, Curram J, Denton CP, et al. 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.* 2019;78(9):1242-8.

401. Snowden JA, Sanchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217-39.
402. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airo P, Vettori S, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1553-70.
403. Alexander T, Greco R. 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.* 2022;57(7):1055-62.
404. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. 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.* 2017;52(11):1495-503.
405. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghiade M, et al. 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.* 2013;381(9872):1116-24.
406. Paik JJ, Choi DY, Mukherjee M, Hsu S, Wigley F, Shah AA, et al. Troponin elevation independently associates with mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(10):1933-40.
407. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, Claussen M, Dumitrescu D, Ewert R, et al. [Exercise Testing in Respiratory Medicine - DGP Recommendations]. *Pneumologie.* 2018;72(10):687-731.

## 4 Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

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

Leitlinienkoordination: Blank, Norbert

Leitlinie: Leitlinie Sklerodermie

Registernummer: 060-014

|                | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Arndt, Swantje | Nein                                           | Boehringer Ingelheim                                          | Nein                                        | Nein                                            | Nein                                                | Nein                                                                  | <p>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, DGRh Kongress. Organisation und Moderation von Veranstaltungen, z. B. Online-Fasziengymnastikkurse. Neugestaltung des Design vom Mitgliedermagazin, Logo etc. SkleroMagazin (Mitgliedermagazin)</p> | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |

|                               | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)   | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz                                                                                                |
|-------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr.med. Berger, Melanie       | Nein                                           | Nein                                                            | Nein                                        | Nein                                            | Nein                                                | Nein                                                                  | Mitglied: Mitgliedschaft: Marburger Bund DGP DGIIN DGIM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                                                                                                                 |
| Prof. Dr. med. Blank, Norbert | Novartis Pharma, SOBI-Pharma                   | Novartis Pharma, SOBI Pharma, Boehringer Ingelheim, EUSA Pharma | Roche Pharma                                | Nein                                            | Novartis                                            | Nein                                                                  | Mitglied: DGRh, Mitglied: DNSS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoinflammatorische Syndrome, Amyloidose, Vaskulitiden, Kollagenosen<br>Vorsitz und Organisation im Sklerodermie-Netzwerk<br>DNSS, Klinische Tätigkeit: gesamte Rheumatologie und Schwerpunkte, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Studentenausbildung, Vorlesungen, praktische Kurse, wissenschaftliche Vorträge, Kongreßberichte, Persönliche Beziehung: nein | COI: gering<br>Geprüft durch Prof. Dr. P. Herzer,<br>Frau Prof. Dr. E. Märker-Hermann<br>Frau A. Grimm<br>Konsequenzen: Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Kapiteln 6 und 7 |
| PD Dr. med. Czihal, Michael   | /                                              | /                                                               | Roche, Bayer, LEO Pharma,                   | /                                               | /                                                   | /                                                                     | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angiologie<br>Deutsche Gesellschaft für                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                                                                                                                 |

|                             | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit                                                           | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)                                                                             | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                |                                                               | MedKom Akademie / MedUpdate GmbH / Münchener Akademie für Ärztliche Fortbildung, Bayer, Daiichi Sankyo |                                                |                                                     |                                                                                                                                                   | 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: / |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Prof. Dr.med. Distler, Jörg | ARXX                                           | AstraZeneca                                                   | AbbVie                                                                                                 | Active Biotech,                                | Boehringer Ingelheim,                               | Galapagos, GSK, Inventiva, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB, GSK, , Inventiva, , Janssen, Novartis, UCB, Cantargia, CSL Behring, Kiniksa, RedX, | Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | COI: stark<br><br>Konsequenz: nicht stimmberechtigt bei der DELPHI Umfrage<br>nicht stimmberechtigt bei der Konsensuskonferenz zu Kapiteln 1 bis 15<br>Mitarbeit bei den Empfehlungen und der Langversion in nicht führender Stellung |

|                            | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                                                     | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                |                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |                                                |                                                     | 4D Science, FibroCure                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                    |
| Prof. Dr. Erbel, Christian | Bayer, Bayer, Optimed                          | Bayer                                                         | Optimed, Pfizer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Daichii Sankyo, Daichii Sankyo, Pfizer, BDH, BaltGerman y, Bayer, Daiichi Sankyo, Daiichi Sankyo, Daiichi Sankyo, Pfizer, Pfizer, z-Medica, z-Medica, 9. | Pfizer                                         | Abbott                                              | Intensivmedizin kongress                                              | Mitglied: DGA - Vorsitz AG Chronische Venenverschlüsse, Mitglied: DGK - AG Angiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Peripheral Arterial Disease; Claudication (Effpac)<br><br>Eudamed<br>Nr.<br>CIV-15-03-013204<br>MPG PI<br>01/2016-2022<br>Peripheral Arterial Disease (Voyager) EudraCT Nr. 2014-005569-58<br>AMG PI<br>04/2016-02/2020<br>Deep vein thrombosis or pulmonary embolism (Re-Covery)<br>NCT02596230 NIS<br>PI 07/2016-2019<br>Post-thrombotic syndrome | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                                                                                       | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               | Heidelberg<br>Angiologietag, Pfizer, PCI Summit, Sanofi, Leo, Boston, Abbott, BBraun, INARI, Philips, Plusmedica, Pfizer, Novartis Pharma GmbH, Plusmedica, Abbott, Seminarkongress Intensivmedizin, Pfizer, W.L.Gore, Pfizer, Boston, FOMF, INARI |                                                |                                                     |                                                                       | (SOS) NCT02942394 NIS<br>PI 10/2016-2019<br>pAVK<br>(Limbo) EudraCT Nr. 2015-002071-13<br>MPG PI 11/2016-07/2019<br>pAVK<br>(Eminent)<br>NCT02921230<br>MPG PI<br>Since 02/2017<br>Renal artery stenosis (Formula PTX) NCT 01057316 MPG SI 2017-2018<br>pAVK<br>(Levant II) NCT 01628159 Sonstige Studie PI 2017-2019<br>pAVK<br>(allo-APZ2-PAOD-II-01)<br>EudraCT Nr.: 2017-000235-14<br>AMG PI 01/2018-2019<br>pAVK |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                     |                                                                       | (RECCORD)<br>NCT03448029<br>NIS-Register PI<br>Since 05/2019<br>pAVK<br>(Xatoa)NCT03746275 NIS<br>PI 01/2019-<br>2021<br>pAVK<br>(The Heidelberg RFR Trial)<br>DRKS00022103 IIT-<br>Studie PI 05/2020-<br>2021<br>Postthrombotic Syndrome<br>(ARIVA) 2019-<br>001723-12<br>AMG PI<br>Since 08/2020<br>DVT<br>(P-MAX)<br>NCT03116750<br>Sonstige Studie PI<br>Since 10/2020<br>Dyslipidämie<br>(Santorini)<br>NCT04271280<br>Sonstige Studie PI<br>10/2020-2022 |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | Dyslipidämie<br>(Milos) DRKS00024153<br>Sonstige Studie PI<br>Since 04/2021<br>pVK<br>(SIRONA) CIV-20-11-035172 MPG PI<br>Since 04/2021<br>Symptomatic obstructions of the femoral vein or iliac vein (BYV- PMCF)<br>DRKS00024063<br>Sonstige Studie PI<br>Since 08/2021<br>, Wissenschaftliche Tätigkeit:<br>pAVK CLI<br>(Ultrascoring)<br>NCT04631848<br>Sonstige Studie PI<br>Since 09/2021<br>pAVK<br>(VSX 20-03)<br>NCT04907240<br>Sonstige Studie PI<br>Since 11/2021<br>pAVK<br>(ByCross)<br>NCT05110079 |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | <p>Sonstige Studie PI<br/>Since 12/2021</p> <p>pAVK<br/>(Signature)<br/>NCT04971772<br/>Sonstige Studie PI<br/>Since 2022</p> <p>pAVK<br/>(LIMES)<br/>NCT04772300<br/>MPG PI<br/>Since 05/2022</p> <p>LAE<br/>(FLASH) EUDAMED-<br/>Nr. CIV-21-09-037757<br/>Registerstudie<br/>MPDG PI Since<br/>03/2022</p> <p>, Klinische Tätigkeit: Leitung<br/>Angiologie</p> <p>, Klinische Tätigkeit: Leitung<br/>interventionelle Phlebologie,<br/>Persönliche Beziehung:<br/>Meine Frau arbeitet bei<br/>Boehringer Ingelheim in der<br/>klinischen Forschung</p> |                                                                                    |

|                                         | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                                            | Bezahlte Vortrag-/oder Schulungstätigkeit                                                                                                      | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien                                     | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)                        | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                 | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof. Dr. med. Frieling, Thomas         | keine                                          | Dr. Wilmar Schwabe GmbH Ko. KG<br>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH<br>Takeda Pharma Vertriebs GmbH Ko. KG | Falk Foundation<br>Medizinisches Forum<br>Forum Medizinische Fortbildung<br>Promedia MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH Co. KG<br>ABOCA Group SpA | nur wissenschaftliche Publikationen, s. PubMed | COMET Studie Hannover, Rekonvaleszenz-Plasma bei COVID-19<br>ColoPredict Studie Bochum | Nein                                                                                         | Mitglied: DGVS, BDI, Gastro-Liga, DGNM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neurogastroenterologie, Gastroenterologie, Innere Medizin, Klinische Tätigkeit: Innere Medizin, Gastroenterologie, Neurogastroenterologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |
| Univ. - Prof. Dr. med. Günther, Claudia | Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH Co. KG        | Novartis Pharma GmbH                                                                                     | Carl Gustav Carus Management GmbH                                                                                                              | Carl Gustav Carus Management GmbH              | GlaxoSmithKline GmbH Co. KG                                                            | Amgen GmbH, Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR, Carl Gustav Carus Management GmbH | Mitglied: DNSS, Wissenschaftliche Tätigkeit: EUSTAR                                                                                                                                                                                                                                  | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |

|                    | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                       | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)                      | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                |                                                               |                                                                                                                                                   |                                                 |                                                     | , Carl Gustav Carus Management GmbH<br>, Takeda Pharma Vertrieb GmbH Co. KG<br>, dsai e.V. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| Dr. Haase, Isabell | Boehringer Ingelheim, Medac, Medac             | Nein                                                          | Medac, Fachverband Rheumatologische Fachassistenz e.V., Medac, Lilly, Franziskus-Hospital Wuppertal, Medac, Rheumatologische Fortbildungsakademie | 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 Bündnis Junger Internisten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwangerschaft bei Rheumatischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Schwangerschaft bei Rheumatischen Erkrankungen, Kollagenosen | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungs- tätigkeit                                                                                                                                                                                                                 | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                       | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               | GmbH, Boehringer Ingelheim, Fachverband Rheumatologische Fachassistenz e.V., Kooperative s Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V., Novartis, GSK, Kooperative s Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V., Freunde und Förderer der Berliner Charité e.V., Kooperative s Rheumazent |                                                |                                                       |                                                                           | (v.a. Systemischer Lupus), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kurs Schwangerschaft bei Rheumatischen Erkrankungen, Lupus-Kurs, jeweils Rheumatologische Fortbildungsakademie |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                                                                                | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               | <p>rum Rhein-Ruhr e.V., Medac, Boehringer Ingelheim, Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH, AstraZeneca, Galapagos, Medac, UCB, Abbvie, Abbvie, UCB, AIM Group international, Abbvie, Rheumazentrum Erlangen e.V., Janssen, Abbvie</p> |                                                |                                                     |                                                                       |                      |                                                                                    |

|                               | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof. Dr. Henes, Jörg         | Nein                                           | Boehringer-Ingelheim, Janssen                                 | Boehringer-Ingelheim, Janssen, Chugai       | M. Castleman                                   | Astra-Zeneca, Miltenyi                              | Nein                                                                  | Mitglied: Deutsches Netzwerk Systemische Sklerose (DNSS)<br>Vorstandsmitglied seit 2019, Wissenschaftliche Tätigkeit: Therapie der Systemischen Sklerose, inklusive autologe Stammzell-Transplantation bei Ssc, Klinische Tätigkeit: Therapie der Systemischen Sklerose, inklusive autologe Stammzell-Transplantation bei Ssc | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |
| Prof. Dr. med. Herzer, Peter  | Nicht angegeben                                | Nicht angegeben                                               | Nicht angegeben                             | Nicht angegeben                                | Nicht angegeben                                     | Nicht angegeben                                                       | Nicht angegeben                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | COI: Keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |
| Prof. Dr. Hunzelmann, 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<br>Konsequenzen: keine                                                  |

|                                              | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien                                                                                              | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Univ.-Prof. Dr. med. dent. Jackowski, Jochen | keine                                          | <p>AKOPOM (Arbeitskreis für Oralpathologie und Oralmedizin): Beirat</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderungen oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf (AG ZMB): Beirat für die Seltenen Erkrankungen</p> <p>Vertreter der BZÄK u. der KBV bei NAMSE e.V.</p> <p>Wissenschaftsbeirat in der Gesellschaft zur Förderung der</p> | Zahnärztekammer Nordrhein                   | Nein                                            | HAGER MEISINGER GMBH, keine, Dental ratio, Lehrstuhl für Didaktik und Bildungsforschung im Gesundheitswesen, UW/H; Fachanwältin für Medizinrecht | keine                                                                 | <p>Mitglied: 1.AGOKi (Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie)</p> <p>2.AGZMB (Arbeitsgemeinschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderungen oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf (AG ZMB))</p> <p>Funktion: Beirat im Bereich Seltene Erkrankungen</p> <p>3.AKOPOM (Arbeitskreis für Oralpathologie und Oralmedizin)</p> <p>Funktion: Beirat im Vorstand</p> <p>4.DÖSAG: Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs</p> <p>5.DGZMK (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde)</p> <p>6.IAZA (Interdisziplinärer Arbeitskreis für Zahnärztliche</p> | COI: Keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                                                                  | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                | Oralgesundheit von Menschen mit Behinderungen, seltenen Erkrankungen und Fehlbildungen e.V. (OralGesundheit Inklusiv), Münster |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | Anästhesiologie)<br>7.DGI (Deutsche Gesellschaft für Implantologie)<br>8.BDIZ (Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa e.V.)<br>9.DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)<br>10.DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)<br>11.Vertreter der DGZMK, der BZÄK und der KBV bei NAMSE e.V.<br>12.ROMSE e.V. (Register für Orofaziale Manifestationen bei Menschen mit Seltene n Erkrankungen)<br>Funktion: 1. Vorsitzender<br>13. Mitglied im Fortbildungsbeirat der Zahnärztekammer Nordrhein,<br>Wissenschaftliche Tätigkeit: Hanisch, M., Hanisch, L., Benz, K., Kleinheinz, J. und Jackowski, J., Development |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | <p>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), <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.02.003">http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.02.003</a></p> <p>Jackowski, J., Benz, K., Syndromale Erkrankungen und Implantologie. Implantologie 2017;25(3):271-283.</p> <p>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</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                     |                                                                       | <p>Aphthous-Like Lesions<br/>Int Orthod Kieferorthop<br/>2018; 50: 1-6</p> <p>Jackowski, J., Strietzel, F.P., Altenburg, A., Beck, J., Hullmann, M., Kallinich, T., Kötter, I., Laubert, A., Schmidt-Westhausen, A.M., Weichert, W.<br/>Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen<br/>Der junge Zahnarzt 02 2018 42-45</p> <p>Korbinian Benz, Jochen Jackowski<br/>Fibrodysplasia Ossificans Progressiva<br/>Trismus als Folgeerscheinung einer Erbkrankheit<br/>zm 108 Nr. 6, 16.3.2018, (1), 52-54</p> <p>Hanisch, M., Hoffmann, T.,</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                     |                                                                       | <p>Bohner, 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; doi:10.3390/ijerph16050867</p> <p>Hanisch, M., Hanisch, L., Kleinheinz, J., Danesh, G., Benz, K., Jackowski, J. Orthodontically-Relevant Manifestations in People with Rare Diseases. Medical Principles and Practice 2019; Feb 4; doi:10.1159/000497437</p> <p>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.</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | <p>BJOMS; status 11.03.2019: accepted Br J Oral Maxillofac Surg. 2019 Aug 9. pii: S0266-4356(19)30301-8. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.07.018</p> <p>Strietzel, F.P., Schmidt-Westhausen, A.M., Neumann, K., Reichart, P.A., 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. doi: 10.4317/medoral.22786.</p> <p>Benz, K., Jackowski, J. Erstkontakt und strategische Vorgehen bei Patienten mit seltener Erkrankung Zahnmedizin up2date 2019; 13(3): 255-270 DOI: 10.1055/a-0643-1223</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                     |                                                                       | <p>Jackowski, J., Benz, K. Das Kauorgan bei der Sklerodermie Jubiläumsheft 30 Jahre 1989 ♦ 2019 Scleroderma Liga e.V., S. 12 - 15</p> <p>(und weitere in peer-reviewed journals mit IF im Zeitraum von 2019 - 2023 mit der Thematik Rare Diseases)</p> <p>Korbinian Benz, Christine Baulig, Stephanie Knippschild, Frank Peter Strietzel, Nicolas Hunzelmann and Jochen Jackowski<br/>Prevalence of Oral Maxillofacial Disorders in patients with Systemic Sclerosis - a Systematic Review<br/>Int. J. Environ. Res. Public Health 2012, 18,5238.<br/><a href="https://doi.org/103390/ijerph181052">https://doi.org/103390/ijerph181052</a></p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | <p>38</p> <p>Jochen Jackowski, Frank Peter Strietzel, Nicolas Hunzelmann, Parwana Parwani, Angelika Jackowski and Korbinian Benz<br/>Dental Implants in patients suffering from systemic sclerosis: a retrospective analysis of clinical outcomes in a case series with 24 patients<br/>International Journal of Implant Dentistry (2021):118<br/><a href="https://doi.org/10.1186/s40729-021-00398-9">https://doi.org/10.1186/s40729-021-00398-9</a></p> <p>J. Jackowski, F.P. Strietzel, K. Benz<br/>Dental Implants in 18 Patients with Systemic Scleroderma: A Retrospective Radiographic Analysis Over a 5-Year Period with Focus on Marginal Bone Loss<br/>Accepted for Publication in</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | <p>IOMI (The International Journal of Oral Maxillofacial Implants) 6th paper in 38(7) Nov/Dec 2023 , Klinische Tätigkeit: Zahnärztliche Chirurgie, dentale Implantologie, Augmentationsverfahren, Orale Medizin, Diagnostik und Oralchirurgische Therapie bei Menschen mit seltenen Erkrankungen, Diagnostik und Therapie von medizinisch kompromittierten Patienten. Diagnostik und Therapie von Mundschleimhautalterationen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DH Kurs Baustein 13 Oralpathologie Zahnärztekammer Nordrhein (in 2018,2019 2020,2021,2022,2023,2024)</p> <p>Curriculum Oralchirurgie am Philipp-Pfaff Institut der</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                     |                                                                       | <p>Zahnärztekammer Berlin<br/>20.09.2024 Patienten mit besonderem Behandlungsbedarf<br/>02.11.2024 Systemerkrankungen mit oralchirurgischer Relevanz</p> <p>2. Bochumer Symposium: Seltene Erkrankungen oder Kindesmisshandlung? Eine knifflige Differentialdiagnostik<br/>Veranstalter: A-Zentrum des Centrums für Seltene Erkrankungen Ruhr (CeSER)<br/>Veranstaltungsort: Virtuelle Veranstaltung<br/>Mittwoch, 01.09.2021, 15.00 – 18.00 Uhr</p> <p>Samstag, 11.05.2019, 09.30 - 15.30 Uhr<br/>SYMPOSIUM Seltene Erkrankungen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich aus interdisziplinärer Sicht</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | <p>12. EUREGIO- 11. Bone Management - Symposium Samstag, 01.04.2017<br/>Gemeinsame Fortbildung der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Universität Witten/Herdecke und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Uniklinik, RWTH Aachen</p> <p>14. EUREGIO Symposium und 12th German MEISINGER Bone Management ♦ Symposium Zahnärztliche Implantologie und Augmentation ♦ Was macht der Niedergelassene und was macht die Praxis?<br/>Gemeinsame Fortbildung der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Universität Witten/Herdecke und der Klinik und Poliklinik</p> |                                                                                    |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                     |                                                                       | <p>für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Uniklinik, RWTH Aachen<br/>14. April 2018, 9.00 Uhr bis 16.00 Uhr<br/>St. Josef-Hospital (Hörsaalzentrum), Gudrunstraße 56, 44791 Bochum</p> <p>16. EUREGIO- 14. Bone Management ♦Symposium<br/>Samstag, 06.04.2019<br/>Der digitale Workflow: Modeerscheinung oder unverzichtbar?<br/>Gemeinsame Fortbildung der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Universität Witten/Herdecke und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Uniklinik, RWTH Aachen</p> <p>Wissenschaftliche Leitung</p> |                                                                                    |

|                            | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit     | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                |                                                               |                                                 |                                                 |                                                     |                                                                       | des Meisinger Bone Management Symposiums am 18.11.2023 an der UW/H<br><br>Wissenschaftliche Leitung des Meisinger Bone Management Symposiums am 16.11.2024 an der UW/H , Persönliche Beziehung: Keine                                                                                                                                                                                              |                                                                                    |
| Prof. Dr. med. Kötter, Ina | Amgen, Boehringer                              | GSK, Boehringer, Novartis, Sobi, Takeda                       | Abbvie, BMS, Pfizer, Medac, Janssen, Lilly, MSD | Amgen, Boehringer                               | EUSAPHarm                                           | Nein                                                                  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie/Beirat. Ab 09/22 Vorstand, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft deutscher Rheumazentren, Mitglied: International Society for Behcet's disease/Beirat, Mitglied: Rheumatologische Fortbildungsakademie/Wiss Kuratorium, Mitglied: Verband Rheumatologische Akutkliniken/Vorstandsmitglied, Mitglied: Rheumastiftung/Vorstandsmitglied, Wissenschaftliche | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |

|                                          | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                     |                                                                       | Tätigkeit: Behcet-Syndrom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Autologe Stammzelltransplantation bei Autoimmunerkrankungen, insbesondere Systemsklerose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Autoinflammatorische Erkrankungen, insbesondere adultes Still Syndrom und CAPS, FMF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Auge und Rheuma, Klinische Tätigkeit: Klinische Rheumatologie, Schwerpunkt Vaskulitiden und Kollagenen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehre am UKE / Rheumatologie |                                                                                    |
| Prof. Dr. med. Märker-Hermann, Elisabeth | Nein                                           | Fresenius Kabi, 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 Beirat), Mitglied: Dtsch Ges. für Nephrologie (Mitglied), Mitglied: Walther-                                                                                                                                                                                                                                                                              | COI: Keine Konsequenzen: keine                                                     |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               |                                             |                                                |                                                     |                                                                       | <p>Siegenthaler Gesellschaft für Fortschritte in der Inneren Medizin<br/>Präsidiumsmitglied),<br/>Mitglied: Dtsch Gesellschaft für Immunologie, Mitglied: Dtsch Vereinigung Morbus Bechterew<br/>(Selbsthilfegemeinschaft),<br/>Wissenschaftliche Tätigkeit: Fortbildungsbeiträge in Zeitschriften zu Psoriasisarthritis, Spondyloarthritiden, enteropathischer Spondyloarthritis, Rheuma und Niere, Klinische Tätigkeit: Rheuma und Niere, Spondyloarthritiden, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis, Kollagenen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:<br/>Studentenunterricht Rheumatologie an den Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken</p> |                                                                                    |

|                                   | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in      | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien                           | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz                                                                                                             |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof. Dr. med. Müller-Ladner, Ulf | Nein                                                | Medac, Roche, Chugai, Boehringer                              | Medac, Roche, Chugai, Boehringer            | Nein                                            | Nein                                                                          | Nein                                                                  | Mitglied: DGRh, DGIM, AAI, ACR, BDI, DGfI, DNSS, EUSTAR, DGGT, Myositis-Society, Wissenschaftliche Tätigkeit: molekulare Rheumatologie, rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Klinische Tätigkeit: komplette internistische Rheumatologie                                                                                       | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                                                                                                                              |
| Oeschger, Michael                 | Nein                                                | Boehringer Ingelheim                                          | Nein                                        | Nein                                            | Nein                                                                          | Nein                                                                  | Mitglied: Vorsitzender der Sklerodermie Selbsthilfe e.V.                                                                                                                                                                                                                                                                       | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                                                                                                                              |
| Prof. Dr. Prasse, Antje           | Boehringer Ingelheim, Roche Pharma, Novartis, Amgen | WATL, ERN-lung, WASOG, ERS, DGP, DGIM                         | Nein                                        | Nein                                            | Boehringer Ingelheim, Chiesi, CsL Behring, AdAlta, Alentis, Novartis, AIThera | Nein                                                                  | Mitglied: Beratendes Mitglied der Lungenfibrose eV, Mitglied: Beratendes Mitglied der Deutsche Sarkoidose-Vereinigung e.V. , Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenfibrose, Sarkoidose und andere interstitielle Lungenerkrankungen, Klinische Tätigkeit: Lungenfibrose, Sarkoidose und andere interstitielle Lungenerkrankungen, | SSc-ILD<br>COI: gering: hohe Beträge an Drittmitteln aus der Pharmaindustrie<br><br>Konsequenz: Mitarbeit in nicht führender Stellung am Kapitel SSc-ILD<br><br>Teilnahme an Delphi-Abstimmung |

|                                       | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien           | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                 | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                |                                                               |                                             |                                                 |                                                               |                                                                       | Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation von mehreren Fortbildungen zu ILDs/ Jahr:<br>Rheuma-ILD Masterclass<br>ILD-Akademie<br>HRCT-Workshop<br><br>Vorsitzende der Programmkommission der DGP | Teilnahme an Konsens-Abstimmung                                                    |
| Prof. Dr. med. Riemekaste n, Gabriela | Böhringer-Ingelheim Beraterin                  | Janssen                                                       | Nein                                        | Nein                                            | Nein                                                          | Nein                                                                  | Nein                                                                                                                                                                                                 | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |
| Prof.Dr. Rosenkranz , Stephan         | Nicht angegeben                                | Nicht angegeben                                               | Nicht angegeben                             | Nicht angegeben                                 | Nicht angegeben                                               | Nicht angegeben                                                       | Nicht angegeben                                                                                                                                                                                      | COI: nicht angegeben<br>Konsequenz: Ausschuß von der Leitliniengruppe              |
| Dr. Schirmer, Jan                     | Nein                                           | Nein                                                          | Nein                                        | Nein                                            | John-Gube Foundation, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie | Nein                                                                  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Mitglied: European Vasculitis Society,                                                        | COI: keine<br>Konsequenzen: keine                                                  |

|                            | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                                                                                                          | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit                                                                                              | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien                               | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                             | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                          |                                                |                                                                                   |                                                                       | Wissenschaftliche Tätigkeit: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (systematische Literaturrecherche für internationale Leitlinie), Großgefäßvaskulitiden (federführender Autor nationale Leitlinie), Klinische Tätigkeit: ANCA-assoziierte Vaskulitiden, Großgefäßvaskulitiden                          |                                                                                    |
| Prof. Dr. Schmalzing, Marc | AbbVie, Medac, AbbVie                          | GSK, onkowissen.de, Boehringer, EUSA, Novartis, Lilly, Novartis, SOBI, GSK, Galapagos, Janssen, EUSA, Amgen, onkowissen.de, Janssen, Amgen, AbbVie, Boehringer, AbbVie | Gilead, Janssen, Janssen, Onkowissen.de, Janssen, Äztl. Kresiverband SW, Chugai, Rheumazentrum ERH, Rheumaakademie, Janssen, Boehringer, | Nein                                           | Uni Erlangen, Lilly, Lilly, Novartis, Novartis, Lilly, Novartis, AbbVie, Novartis | Nein                                                                  | Mitglied: Vorstand (Schriftführer) im Deutschen Netzwerk Systemische Sklerodermie, Mitglied: normale Mitgliedschaft DGRh, Wissenschaftliche Tätigkeit: autologe SCT bei SSc, Klinische Tätigkeit: decke als Oberarzt gesamte ambulante und stationäre Rheumatologie und klinische Immunologie ab | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                                                                                                      | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               | FomF, onkowissen.de, Janssen, Chugai, Rheumazentrum ERH, BMS, Astrazeneca, Janssen, Lilly, Gilead, BMS, Rheumaakademie, Novartis, onkowissen.de, Ärztl. Kreisverband SW, Onkowissen.de, BMS, Janssen, Chugai, Chugai, AbbVie, Chugai, BMS, Lilly, Celgene, Lilly, |                                                |                                                     |                                                                       |                      |                                                                                    |

|                                    | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                                                                                     | Bezahlte Vortrag-/oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                          | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                    | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                |                                                                                                                                                   | AbbVie, Lilly, Chugai, Novartis, FomF, Rotes Kreuz KH Bremen                                                                                                                       |                                                |                                                    |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                    |
| Prof. Dr. med. Schneider, Matthias | Lilly, EIHOM                                   | Lilly, GSK, Gilead, Abbvie, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Amgen, Novartis, Alexion, Jansen-Cilag, Galapagos, Vifor, MSD, Chugai, Otsuka, UCB | Pfizer, Chugai, Gilead, Rheumaakademie, GSK, Jansen-Cilag, Streamedup, ECM Expo, FomF, Rheumazentrum Ruhrgebiet, BMS, Rheumazentrum Rhein-Ruhr, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, | Nein                                           | GSK, AstraZeneca                                   | Nein                                                                  | Mitglied: Sprecher der Kommission Leitlinien der DGRh, Mitglied: Boardmember von ERN ReConnet, Wissenschaftliche Tätigkeit: SLE Digitalisierung T2T Qualitätssicherung, Klinische Tätigkeit: Rheumatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: RheumaLive | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |

|                             | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien                               | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                |                                                               | Gustav-Carus Dresden                                                                                                                                                        |                                                |                                                                                   |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                    |
| Dr.med. Schumacher, Falk    | Nein                                           | Nein                                                          | Novartis, Sandoz                                                                                                                                                            | Sanofi, Amgen, Galapagos                       | Nein                                                                              | Nein                                                                  | Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenveränderungen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |
| Prof. Dr. Weiner, Stefan M. | Nein                                           | Novartis                                                      | Vorträge für Bayer Vital GmbH, Abbvie, Novartis, Astra Zeneca, Rheuma Update, Streamed up, Vifor, CSL Behring., Nephrologischer Arbeitskreis Saar-Pfalz-Mosel e.V., Abbvie, | Novartis                                       | Novartis, Abbvie, Amgen, Galapagos, Astra Zeneca, Trave Therapeutics, Joline GmbH | Nein                                                                  | Mitglied: DGRh Mitglied, Mitglied: DGfN, Mitglied ab 02/2023 erweiterter Vorstand (Landesvertreter Rheinland Pfalz), Mitglied: SPIG (Saarländisch-Pfälzische Internisten Gesellschaft e.V.) Vorstandsmitglied (Schatzmeister), Mitglied: Nephrologischer Arbeitskreis Saar-Pfalz-Mosel e.V., 1.Vorsitzender, Mitglied: ERA-EDTA (Nephrologie) Mitglied, Mitglied: KfH (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation) Beirat, Mitglied: Deutsche Hochdruckliga, Mitglied, | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                                                                                            | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                |                                                               | Abbvie, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chugai, CSL Behring, Gilead, GlaxoSmith Kline, Jannssen-Cilag, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Hexal, Sobi, Takeda, UCB, Viatrix., Saarländisch-Pfälzische Internisteng |                                                |                                                     |                                                                       | Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Nephrologie, Rheumatologie, klinische Immunologie, primäre Immundefekte, Angiologie, Endokrinologie, Diabetologie, Hypertensiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jährliches wissenschaftliches- und Pflegesymposium des Nephrologischen Arbeitskreises Saar-Pfalz-Mosel e.V., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jährliches Trier Symposium Rheumatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Medizinischer |                                                                                    |

|                               | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in                                                                                                                                                                                     | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                                                                                                                                                                                                                                        | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                                                                                               | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien                                            | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | emeinschaft (SPIG)                                                                                                                                                                                                        |                                                 |                                                                                                |                                                                       | Campus der Universitätsklinik Mainz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |
| Prof. Dr. med. Worm, Margitta | ALK-AbelloArzneimittel GmbH, Mylan Germany GmbH / Mice GmbH / Viatris, Allergopharma GmbH Co.KG, , Aimmune Therapeutics UK Limited, Novartis AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/Genzyme Europe B. B., Leo Pharma, DBV Technologie | ALK-AbelloArzneimittel GmbH , Novartis AG , Mylan Germany GmbH/Mice GmbH/ Viatris, Amgen, Almirall, AstraZeneca GmbH, Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH, Aimmune Therapeutics UK Limited, Lilly Deutschland GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/Genzyme Europe B. B., Leo Pharma, Abbvie Deutschland | ALK-AbelloArzneimittel GmbH, Mylan Germany GmbH/ Mice GmbH / Viatris, HAL Allergie GmbH, Allergopharma GmbH Co.KG,, Novartis AG , Amgen GmbH, GSK, Lilly Deutschland GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/Genzyme Europe | Nein                                            | Leo Pharma A/S, Eli Lilly , Sanofi Aventis, Abbvie Deutschland GmbH Co. KG, Pfizer Pharma GmbH | kein                                                                  | Mitglied: BGD , Mitglied: DDG, Mitglied: DGAKI(aktuellPräsidentin) , Mitglied: EAACI, Mitglied: Vorsitzende von NORA e. V. und NABB e. V. , Wissenschaftliche Tätigkeit: Anaphylaxie-Register, Hautentzündungen , Klinische Tätigkeit: Allergologie und Autoimmunerkrankungen , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitarbeiter Programmkomitee DGAKI/EAACI , Persönliche Beziehung: nein | COI: keine Konsequenzen: keine                                                     |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit                                                                                                    | Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|  | s S. A., Kymab Limited                         | GmbH Co. KG, Kymab Limited                                    | B. B., AstraZeneca GmbH, Abbvie Deutschland GmbH Co. KG, Pfizer Pharma GmbH, Leo Pharma, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/ Genzyme Europe B. B. |                                                 |                                                     |                                                                       |                      |                                                                                    |

**Versionsnummer:** 1.1

**Erstveröffentlichung:** 07/2025

**Nächste Überprüfung geplant:** 07/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online