

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie,
Klinische Immunologie, Rheumatologie)

**Gastrointestinale Beteiligung bei systemischer
Sklerose, Patientenbefragung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Wolfer, Himatur, geb. Rofiah**

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Leibold

Tag der Disputation: 16.12.2025

Meinen Eltern
und meinem Mann Fred Wolfer

Auszug

Tabellenverzeichnis _____	6
Abbildungsverzeichnis _____	8
Abkürzungsverzeichnis _____	9
1 Einleitung _____	11
1.1 Epidemiologie _____	12
1.2 Ätiologie _____	14
1.3 Pathogenese _____	16
1.4 Antikörper _____	17
1.5 Klassifikation und Diagnosestellung _____	19
1.6 Manifestation _____	22
2 Material und Methoden _____	35
2.1 Ethik _____	35
2.2 Patientenkollektiv _____	35
2.3 Erfassung aus Patientenakte _____	35
2.4 Erfassung aus Fragebögen _____	36
2.5 Auswertung/Statistik _____	39
2.6 BMI-Berechnung _____	40
2.7 Unterteilung der Altersgruppe _____	40
2.8 Scoring-System _____	40
3 Ergebnisse _____	42
3.1 Patientenkohorte: Demographische Verteilung _____	42
3.2 Patientenkohorte: Subtypen der SSc _____	44
3.3 Patientenkohorte: Antikörper _____	46
3.4 Patientenkohorte: BMI _____	47
3.5 Begleiterkrankung _____	49
3.6 Ernährung und Konsumverhalten _____	50
3.7 Gastrointestinale Beteiligung _____	52
3.8 Vorliegen weiterer Verdauungsprobleme _____	64
3.9 Gastrointestinale Beschwerden nach Subtypen und Geschlecht _____	66
3.10 Score-System _____	67

3.11	Verordnete Medikamente _____	70
3.12	Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden _____	72
3.13	Charakterisierung der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden	79
4	Diskussion _____	91
4.1	Allgemein _____	91
4.2	Gastrointestinale Beteiligung bei SSc _____	94
4.3	Therapie der gastrointestinalen Beteiligung: Lebensstil und Medikamente _____	99
5	Zusammenfassung _____	103
6	Literaturverzeichnis: _____	106
7	Anhang _____	128
7.1	Fragebogen _____	128
	Allgemeine Fragen _____	128
	Fragen zu Sodbrennen _____	131
8	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift _____	134
9	Danksagung _____	135

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Inzidenz und Prävalenz der SSc	12
Tabelle 2: EULAR/ACR-Kriterien 2013 zur Diagnosestellung der SSc (van den Hoogen et al., 2013)	19
Tabelle 3: Einteilung der SSc (Lescoat et al., 2023)	20
Tabelle 4. Demographische Verteilung der Studienteilnehmer	42
Tabelle 5. Altersgruppe der Studienteilnehmer	43
Tabelle 6. Altersgruppe lcSSc im Vergleich zur dcSSc	45
Tabelle 7. Antikörperstatus der Studienteilnehmer	46
Tabelle 8. Antikörperstatus lcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe	47
Tabelle 9. BMI-Verteilung der Studienteilnehmer	48
Tabelle 10. Begleiterkrankung bei den Studienteilnehmern	49
Tabelle 11. Raucherstatus der Studienteilnehmer	50
Tabelle 12. Alkoholkonsum der Studienteilnehmer	51
Tabelle 13. Mundtrockenheit im Verlauf bei Männer und Frauen	53
Tabelle 14. Trockenes Gefühl und Trinken beim Essen	54
Tabelle 15. Probleme ein belegtes Brötchen zu essen	54
Tabelle 16. Vermeidung von bestimmten Speisen	56
Tabelle 17. Die vermiedenen Speisen	56
Tabelle 18. Unterbrechen des Essvorgangs	57
Tabelle 19. Nächtliches Aufwachen	58
Tabelle 20. Reflux (Brennendes Gefühl)	59
Tabelle 21. Regurgitation (Zurückkommen von Essen oder Säure)	60
Tabelle 22. Schluckschwierigkeiten	61
Tabelle 23. Appetitsänderung	61
Tabelle 24. Gewichtsänderung	63
Tabelle 25. Verdauungsproblem	65
Tabelle 26. Score-System	67
Tabelle 27. Eingenommene Medikamente in den letzten 12 Monaten (alphabetische Reihenfolge)	70
Tabelle 28. Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden bei Patienten, die „oft“ angaben, allerdings keine PPI-Einnahmen	74

Tabelle 29. PPI-Präparat und deren Häufigkeit	74
Tabelle 30. Charakteristika der Patienten, die Schüßler-Salze, Milch und Antazida einnahmen	77
Tabelle 31. Sonstige Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden	78
Tabelle 32. Charakterisierung Patienten mit und ohne ösophagealen Beschwerden	79
Tabelle 33. Binär-logistisches Regressionsmodell für Subtyp dcSSc gegenüber lcSSc.....	84
Tabelle 34. Binär-logistisches Regressionsmodell für männliche gegenüber weiblichen Probanden.....	85
Tabelle 35. Binär-logistisches Regressionsmodell für ANA positiv gegenüber ANA negativ	86
Tabelle 36. Binär-logistisches Regressionsmodell für Scl-70-AK positiv gegenüber Scl-70-AK negativ	86
Tabelle 37. Binär-logistisches Regressionsmodell für PPI-Einnahme im Vergleich zu keiner PPI-Einnahme	87
Tabelle 38. Binär-logistisches Regressionsmodell für NSAR-Einnahme im Vergleich zu keiner NSAR-Einnahme	88
Tabelle 39. Univariat Regressionsmodell	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Durchschnittsalter der Studienteilnehmer	42
Abbildung 2. Höchsten Bildungsabschlusses der Studienteilnehmer	44
Abbildung 3. Subtypen der SSc bei den Studienteilnehmern	45
Abbildung 4. BMI-Verteilung innerhalb der lcSSc-Gruppe.....	48
Abbildung 5. BMI-Verteilung innerhalb der dcSSc-Gruppe.....	49
Abbildung 6. Raucherstatus lcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe	51
Abbildung 7. Alkoholkonsum lcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe.....	52
Abbildung 8. Gastrointestinale Beschwerden innerhalb lcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe	66
Abbildung 9. Gastrointestinale Beschwerden bei Männern im Vergleich zu Frauen.....	67
Abbildung 10. Subtypen-Verteilung innerhalb der Score-Gruppe.....	69
Abbildung 11. Geschlecht-Verteilung innerhalb der Score-Gruppe	69
Abbildung 12. Antikörper-Verteilung innerhalb der Score-Gruppe.....	69
Abbildung 13. Gastrointestinalen Beschwerden unter Medikamente-Einnahme	72
Abbildung 14. Häufigkeit einer ösophagealen Beschwerden unter PPI- Einnahme.....	73
Abbildung 15. Dosierung des jeweiligen PPI-Präparats in Abhängigkeit der Beschwerde-Score.....	75
Abbildung 16. Häufigkeit der Beschwerden in Abhängigkeit von MCP-Einnahme	76

Abkürzungsverzeichnis

ACA	<i>Anti-Zentromer-Antikörper</i>
ACE-Hemmer	<i>Angiotensin Converting Enzyme Hemmer</i>
ACPA	<i>anti-citrullinierte Protein-Antikörper</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	<i>Antinukleäre Antikörper</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
AT-1-Blocker	<i>Angiotensin-1-Blocker</i>
AZA	<i>Azathioprin</i>
CCP	<i>Cyklische citrullinierte Peptide-Antikörper</i>
CFU	<i>Colony forming units</i>
CiA	<i>Cyclosporin A</i>
CIPO	<i>Chronic intestinal pseudo-obstruction</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CTGF	<i>Connective tissue growth factor</i>
CYC	<i>Cyclophosphamid</i>
dcSSc	<i>Diffus kutane Systemische Sklerose</i>
DLCO	<i>Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität</i>
DMARDs	<i>Disease modifying anti-rheumatic drugs</i>
DNS	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
DU	<i>Digitale Ulzeration</i>
ERA	<i>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUSTAR	<i>European Scleroderma Trials and Research Group</i>
GAVE	<i>Gastric Antral Vascular Ectasie, Gastric antral vascular extasia</i>
GERD	<i>Gastro esophageal reflux disease</i>
H2-Blocker	<i>Histamin-2-Blocker</i>
HLA	<i>Humane Leukozytenantigene</i>
lcSSc	<i>Limitiert kutane Systemische Sklerose</i>
MCP	<i>Metoclopramid</i>
MMF	<i>Mycophenolat-Mofetil</i>
MTX	<i>Methotrexate</i>
NSAR	<i>Nicht-steroidale Antirheumatika</i>
PAH	<i>Pulmonal arterielle Hypertonie</i>
PDE-5-Hemmer	<i>Phosphodiesterase-5-Hemmer</i>
PMScl-AK	<i>Polymyositis-Scleroderma-Antikörper</i>
PPI	<i>Protonen-Pumpen-Inhibitoren</i>
RF	<i>Rheumafaktor</i>
RNA-POLIII-AK	<i>Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper</i>
RTX	<i>Rituximab</i>
Scl-70-AK	<i>Anti-Topoisomerase-I-Antikörper/Anti-Scl-70-Antikörper</i>
sGC-Stimulator	<i>Löslichen Guanylatezyklase-Stimulators</i>
SIBO	<i>Small intestinal bacterial overgrowth</i>
SLE	<i>Systemisches Lupus erythematodes</i>

SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphismen</i>
SSA	<i>Sjörgen-Syndrom Antigen A</i>
SSB	<i>Sjörgen-Syndrom Antigen B</i>
SSc	<i>Systemische Sklerose</i>
ssSSc	<i>Systemische Sklerose sine Skleroderma</i>
TGF	<i>Tissue growth factor</i>
TOZ	<i>Tocilizumab</i>
U1-RNP-AK	<i>Antikörper gegen Uridin-reiche Ribonukleoproteine</i>

1 Einleitung

Die systemische Sklerose (SSc) (Nikpour et al., 2010) ist eine entzündlich-rheumatische Erkrankung mit chronischem Verlauf. Sie gehört zum Formenkreis der Kollagenosen (autoimmune Bindegewebserkrankung). Die SSc ist eine seltene Erkrankung und bis heute mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden (Denton and Khanna, 2017). Wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, werden bei der SSc typische Antikörper gebildet, die irrtümlicherweise gegen körpereigene Gewebsstrukturen gerichtet sind. Diese sogenannten Autoantikörper gelangen mit dem Blut in alle Organsysteme und führen zu lokalen Entzündungen. Die SSc kann somit beinahe alle Organsysteme befallen bzw. schädigen. Im weiteren Verlauf werden Bindegewebszellen übermäßig aktiviert. Durch zusätzlich bestehende Mikrozirkulationsstörungen und Akkumulation von Kollagen kommt es zu fortschreitenden fibrotischen Umbauprozessen. Wie der Name andeutet, ist das typische Leitsymptom für die SSc die Verhärtung der Haut. Diese kann alleine oder mit zusätzlichem Befall der inneren Organe.

In der Literatur leiden mehr als 90% aller Patienten an gastrointestinalen Symptomen. Alle Abschnitte des gastrointestinalen Traktes können von der SSc befallen werden und verursachen vielfältige Symptome wie Dysphagie, Sodbrennen, Ulzerationen, Obstipation, Diarrhö, Meteorismus usw. (Hansi et al., 2014, Gyger and Baron, 2015).

Diese Faktoren führen bei SSc-Patienten zu Vermeidung von bestimmten Speisen und vermindertem Appetit und dadurch oft zu einer Gewichtsveränderung bis hin zur Mangelernährung.

Interessanterweise sehen SSc-Patienten aufgrund dieser vielfältigen Symptome häufig keinen Zusammenhang zur Grunderkrankung und sprechen über die Beschwerden nur auf gezielte Nachfrage. Durch andere systemische Beschwerden sind die gastrointestinalen Symptome in den Hintergrund gedrängt und dadurch oft unterdiagnostiziert (Del Rosso and Maddali-Bongi, 2014).

Diese Arbeit beschäftigt sich vor allem mit dem gastrointestinalen Befall der SSc, deren Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten und Therapiemöglichkeiten durch allgemeine Maßnahmen und/oder Medikamente.

1.1 Epidemiologie

Laut dem DNSS-Register lag die Inzidenz der SSc in Deutschland bei 1 pro 100.000 Einwohner mit einer Prävalenz von 5 pro 100.000 Einwohner (Hunzelmann et al., 2008a, Muller-Ladner, 2008).

Global betrachtet, weisen die epidemiologischen Daten der SSc weisen eine große geografische, ethnische und geschlechtsspezifische Variabilität auf. Es konnte gezeigt werden, dass die SSc häufiger in den USA und Australien als in Japan oder Europa auftritt (Nikpour et al., 2010, Ranque and Mouthon, 2010, Chifflet et al., 2008, Barnes and Mayes, 2012).

In Tabelle 1 sind die Inzidenz und Prävalenz der SSc aus verschiedenen Studien in unterschiedlichen Regionen zusammengefasst.

Tabelle 1. Inzidenz und Prävalenz der SSc

Region	Inzidenz Pro 100.000 Einwohner/Jahr	Prävalenz Pro 100.000 Einwohner	Studienjahre	Quelle
Deutschland	1	5	2003-2008	(Hunzelmann et al., 2008a, Muller-Ladner, 2008).
Michigan, USA	2	27,6	1985 bis 1991	(Mayes, 2003)
Quebec, Kanada	-	44,3	2003	(Bernatsky et al., 2009)

Campo-Grande, Brasilien	-	1,1	2014	(Horimoto et al., 2017)
Buenos-Aires, Argentinien	-	2,23	199-2004	(Rosa et al., 2011)
Australien	2	23,2	1993-2002	(Roberts-Thomson et al., 2006)
Taiwan	-	5,6	2002-2007	(Kuo et al., 2011)
Japan	0,72	3,8- 5,3	1987	(Tamaki et al., 1991)
England	-	8,8	2000	(Allcock et al., 2004)
Ungarn	-	91-237	2001	(Czirjak et al., 2005)
Frankreich	-	15,8	2001	(Le Guern et al., 2004)
Griechenland	-	15,4	1981-2002	(Alamanos et al., 2005)
Spanien	-	27,7	1988-2006	(Arias-Nunez et al., 2008)

Im Hinblick auf die Ethnizität zeigte sich, dass Afroamerikaner signifikant häufiger, früher und schwerer von der SSc betroffen sind. Zudem war die Anzahl, welche an diffus kutaner SSc (dcSSc) erkrankten, doppelt so hoch bei Afroamerikanern verglichen mit Kaukasiern (Barnes and Mayes, 2012). Frauen sind insgesamt zwischen drei- bis vierzehnmal häufiger betroffen als Männer (Englert et al., 2005).

Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, dabei manifestieren sich die Symptome bei Frauen meist früher als bei Männern (Barnes and Mayes, 2012, Klein-Weigel et al., 2011)

Laut einer Studie der European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) lag die Gesamt-Überlebensrate der SSc-Patienten bei über 12 Jahren und die 3 Jahre-Überlebensrate bei 89%. Die Sterblichkeit ist zu 57,6% durch SSc-assoziierte Erkrankungen bzw. deren Komplikationen bedingt, vor allem durch kardiorespiratorische Probleme. Kardiale Ursachen stellen 30% der Todesfälle dar, 17% sind durch respiratorische Ursachen, 15% durch pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) bedingt. Eine gastrointestinale Beteiligung ist für etwa 4% der Todesfälle bei SSc-Patienten verantwortlich und ist mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden (Elhai et al., 2017). Eine neuere Studie vom 2021 konnte zeigen, dass Faktoren wie männliches Geschlecht, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) <70%, kardiale Beteiligung und C-reaktives Protein (CRP) >5mg/l unabhängige Risikofaktor für die Langzeit-Sterblichkeit von SSc-Patienten sind (De Almeida Chaves et al., 2021).

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der SSc ist sehr komplex und noch nicht abschließend geklärt. Einige Studien konnten zeigen, dass die SSc aus einem Zusammenspiel von genetischen, epigenetischen und Umwelt-Faktoren entsteht (Tsou and Sawalha, 2017, McGregor et al., 1988, Agarwal and Reveille, 2010, Agarwal, 2010, Barnes and Mayes, 2012).

Die familiäre Häufung der Erkrankung gibt einen gewissen Hinweis darauf, dass eine genetische Veranlagung möglicherweise eine Rolle spielt (Arnett et al., 2001, Frech et al., 2010).

Neuere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen speziellen humanen Leukozytenantigen(HLA)-Genabschnitten und einer bestimmten Manifestation der Erkrankung, so zum Beispiel HLA-B B*65 und HLA-C Cw*0602 mit Lungenfibrose, HLA-B B*13 und B*65 mit PAH sowie HLA-A A23 und HLA-DR11

mit einer schweren klinischen Manifestation bei Kaukasiern (Nikpour et al., 2010, Favalli et al., 2001). Bei schwarzen Bevölkerungsgruppen beeinflussen andere HLA-Typen den Krankheitsverlauf wie z.B. HLA-DR2 bei der limitiert kutanen SSc (lcSSc) und HLA-DR DRB1*15 bei der dcSSc. (Tikly et al., 2004).

Neben HLA-Genen wurden non-HLA-Gene wie Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNPs) entdeckt, die ebenfalls den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Dazu zählen SNPs in verschiedenen Genen, die vor allem Zytokine und T-lymphozytäre Signalwege beeinflussen (Agarwal and Reveille, 2010, Broen et al., 2012). SNPs in den Genabschnitten für IRF8, GRB10, IL2RA und CAV1 werden mit der lcSSc assoziiert (Gorlova et al., 2011, Martin et al., 2012, Manetti et al., 2012), wohingegen die SNPs in den Genabschnitten MIF-173 und TLR2 mit der dcSSc assoziiert sind (Bossini-Castillo et al., 2011, Broen et al., 2012).

Auf epigenetischer Ebene werden verschiedene Mechanismen mit der Entstehung von SSc assoziiert. Desoxyribonukleinsäure(DNS)-Methylierung in verschiedenen Pathways führt zu Immunsystemdysfunktion, vaskulärer Dysfunktion und Überproduktion von Kollagen (Wang et al., 2006, Lian et al., 2012, Jiang et al., 2012, Wang and Kahaleh, 2013). Andere Mechanismen wie zum Beispiel Histon-Modifikation durch Methylierung und Acetylierung in Immunzellen, Endothelzellen und Fibroblasten treiben den fibrotischen Umbau des Gewebes voran (Wang et al., 2006, Wang et al., 2013).

Trotz der zunehmenden Anzahl an entdeckten genetischen Komponenten kann die Krankheitsentstehung der SSc nicht ausreichend durch einen genetischen Faktor erklärt werden. Zudem spielen vor allem epigenetische und Umweltfaktoren eine große Rolle für die Entstehung der SSc (Selmi et al., 2012, Germolec et al., 2012). Bei einer bestimmten genetischen Prädisposition wirken zusätzliche Umweltfaktoren als Trigger, damit die Erkrankung ausbricht. Hier wird die Rolle u.a. von Silikon, organischen Lösungsmitteln, Medikamenten und Virusinfektionen diskutiert (Bramwell, 1914, Rodnan et al., 1967, Erasmus, 1957, Reinl, 1957, Aryal et al., 2001, Diot et al., 2002, Garabrant et al., 2003, Maitre et al., 2004, Tsou and Sawalha, 2017).

1.3 Pathogenese

Fibrose und Vaskulopathie durch Anomalie des Immunsystems stellen das Hauptmerkmal der SSc dar. Die Fibrose entsteht durch Aktivierung von Fibroblasten und konsekutiver Überproduktion von Extrazellulärmatrix. Die Vaskulopathie führt durch charakteristische Gefäßveränderungen zu chronischen Organschäden.

Es wird vermutet, dass die SSc initial durch Schädigung und Aktivierung von Endothelzellen verursacht wird. Als Trigger bzw. auslösende Faktoren zählen z.B. Viren wie das Cytomegalovirus, das Epstein-Barr-Virus, das Parvovirus, bestimmte Antikörper, chemische Substanzen und oxidativer Stress (Trojanowska, 2010, Varga and Abraham, 2007, Lunardi et al., 2000, Farina et al., 2014, Zakrzewska et al., 2009).

Aktivierte Endothelzellen produzieren Endothelin-1 und connective tissue growth factor (CTGF), welche die Proliferation der Intima der Gefäßmuskulatur und der Extrazellulär-Matrix stimulieren (Kawaguchi et al., 1994). Übermäßig produziertes Kollagen wird um die Gefäße herum angelagert und verursacht die sogenannte Vaskulopathie. Das Gefäßlumen wird dadurch verschmälert und im Verlauf verschlossen. Dadurch kommt es zur Hypoxie und zum sogenannten Raynaud-Phänomen, der typischen Erstmanifestation der SSc (Shi-Wen et al., 2001). Die Gefäßveränderungen mit der dadurch entstehenden chronischen Durchblutungsstörung betreffen auch die inneren Organe. Daher sind diese Veränderungen ein signifikanter Faktor für die Morbidität und Mortalität von SSc Patienten (Tarner and Muller-Ladner, 2009).

Zusätzlich schütten die aktivierten Endothelzellen Chemokine aus (Gruschwitz et al., 1992), wodurch Zellen des Immunsystems angelockt und aktiviert werden wie z.B. Makrophagen (Fleischmajer et al., 1977, Nakayama et al., 2012). Die aktivierten Makrophagen produzieren den Tissue-growth-factor(TGF)-Beta, welcher im Kollagennetz den Aufbau und die Fibronektinsekretion fördert (Lafyatis, 2014). Ebenfalls sezerniert werden Interferon-Alpha, Interleukin-1,

Interleukin-13 und Tumornekrosefaktor, die für die Überaktivierung von Fibroblasten verantwortlich gemacht werden (Fuschiotti, 2016).

Neben Makrophagen spielen auch T-Lymphozyten in der frühen Phase der SSc eine Rolle (Fleischmajer et al., 1977). Durch die Sekretion von Interleukin-13 wirken v.a. CD8+ T-Lymphozyten profibrotisch (Fuschiotti et al., 2013). Zudem regen T-Lymphozyten die Antikörperproduktion durch B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen an (Kuwana et al., 1995). Die gesteigerte Anzahl und Aktivität von B-Lymphozyten können anhand bestimmter Marker nachgewiesen werden, dazu gehören zum Beispiel CD80, CD86, CD21, CD19 (Sato et al., 2004). Zusammenfassend wirken die produzierten Antikörper profibrotisch. Diese sind z.B. gegen den PDGF-Rezeptor (Baroni et al., 2006, Sato et al., 2000), Angiotensinrezeptor-2, Endothelinrezeptor, Fibroblasten, Fibrillin und die Matrix-Metalloprotease gerichtet und verstärken die Kollagenproduktion und deren Differenzierung in Fibroblasten (Gunther et al., 2014).

1.4 Antikörper

Wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen können bei der SSc Autoantikörper nachgewiesen werden. Diese Antikörper sind bereits in der frühen Phase der SSc nachweisbar und bleiben meist während des gesamten Krankheitsverlaufs unverändert. Anhand der heutigen Studienlage spielen diese Antikörper in der direkten Pathogenese der SSc keine Rolle. Allerdings wurde ein Zusammenhang zwischen nachgewiesenen Antikörpern und einer bestimmten klinischen Manifestation gefunden. Bei etwa 90-95% der SSc-Patienten können antinukleäre Antikörper (ANA), die gegen körpereigene Antigene des Zellkerns gerichtet sind, nachgewiesen werden. (Steen, 2005, Kuwana, 2017, Ma et al., 2017, Mehra et al., 2013).

ANA sind unspezifisch und können auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, gesunden Personen oder Tumorpatienten nachgewiesen werden. Durch die Differenzierung der ANA kann die ANA-Spezifität besser eingeschätzt werden, da diese Antikörper z.T. eine deutlich höhere Krankheitsspezifität besitzen. Spezifische ANA bei SSc Patienten sind Anti-Topoisomerase-I-

Antikörper/Anti-Scl-70-Antikörper (Scl-70-AK). Anti-Zentromer-Antikörper (ACA) sowie Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper (RNA-POLIII-AK) (Kuwana, 2017).

Scl-70-AK sind bei etwa 51-91% der dcSSc-Patienten positiv. Ein Scl-70-AK-Nachweis ist mit einer höheren Rate von Nierenbeteiligung, schweren gastrointestinalen Erkrankungen, Herzmuskelfibrose, schwerer Hautfibrose mit Beugekontraktur und Makrovaskulopathie mit vermehrten digitalen Ulzerationen (DU) verbunden (Bohelay et al., 2018, Ho and Reveille, 2003, Radic et al., 2006). Bei lcSSc-Patienten beträgt die Scl-70-AK-Positivität etwa 15%, hier vor allem vermehrt assoziiert mit Lungenfibrose und PAH (Steen, 2005, Srivastava et al., 2015). Nach aktueller Studienlage spielen Scl-70-AK keine direkte Rolle in der Pathogenese der SSc. Sie haben jedoch eine Bedeutung für weitere Therapiemöglichkeiten, zum Beispiel mit Topoisomerase-I-Inhibitoren (Rudnicka et al., 1996).

ACA, welche bei 20-40% der SSc Patienten zu finden sind, sind vor allem mit der lcSSc assoziiert. Jedoch sind diese Antikörper nicht spezifisch für die SSc und können auch bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom, systemischem Lupus erythematodes (SLE), rheumatoider Arthritis und primär biliärer Cholangitis positiv ausfallen (Gelber et al., 2006, Lleo et al., 2017). ACA sind mit einer höheren Rate an PAH und gastrointestinaler Beteiligung assoziiert, wohingegen weniger DU und muskuloskelettale Beschwerden auftreten, verglichen mit Patienten mit positivem Scl-70-AK-Status (Walker et al., 2007).

RNA-POLIII-AK findet man bei etwa 9% der SSc Patienten (Sobanski et al., 2014). Ihr Nachweis ist mit schwerer und rasch progredienter Hautsklerose und einer höheren Rate an renalen Krisen assoziiert. In einigen Studien werden RNA-POLIII-AK als Risikofaktoren für Gastric Antral Vascular Ectasie (GAVE) (Ghrenassia et al., 2014, Hamaguchi et al., 2015), Gefäßektasien der Magenschleimhaut, genannt. Andere Studien konnten zeigen, dass Patienten mit RNA-POLIII-AK ein signifikant erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen aufweisen, insbesondere für Mammakarzinome, andere gynäkologische Malignome sowie maligne Erkrankungen des Blutes und Gastrointestinaltrakts (Lazzaroni et al., 2017, Shah et al., 2010, Joseph et al., 2014).

Bei 5-9% der SSc-Patienten besteht kein ANA-Nachweis. Diese Patienten haben weniger Vaskulopathie, jedoch einen häufigeren Befall des unteren Gastrointestinaltrakts und sind mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert (Salazar et al., 2015).

1.5 Klassifikation und Diagnosestellung

Durch die Seltenheit der Erkrankung, fehlende eindeutige diagnostische Methoden, vielfältige klinische Manifestationen und Überlappungen mit anderen Autoimmunerkrankungen, stellt die Diagnose der SSc weiterhin eine Herausforderung dar (McCray and Mayes, 2015). Heutzutage werden die Klassifikationskriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) aus dem Jahr 2013 für die Diagnosestellung der SSc verwendet. Durch Addition der jeweiligen Punkte aus den acht verschiedenen Kriterien wird eine Punktesumme ermittelt. Ab einer Summe von 9 Punkten kann die Diagnose einer SSc gestellt werden. Besteht allein eine Hautverdickung der Finger beider Hände proximal der Fingergrundgelenke, ist die Voraussetzung für die Diagnose einer SSc ohne weitere klinische Manifestationen erfüllt. Die Sensitivität und Spezifität dieser Diagnosekriterien liegt bei mehr als 90%, deutlich höher als bei den alten Klassifikationskriterien nach ACR von 1980 mit einer ca. 70-prozentigen Sensitivität und Spezifität. Zudem wird durch diese neuen Kriterien die Diagnosestellung der SSc in frühen Krankheitsstadien und vor allem bei lcSSc ermöglicht (van den Hoogen et al., 2013).

Tabelle 2: EULAR/ACR-Kriterien 2013 zur Diagnosestellung der SSc (van den Hoogen et al., 2013)

Kriterien	Subkriterien	Punkte
Hautverdickung der Finger beider Hände proximal der Metacarpophalangealgelenken (allein ausreichende Kriterien)	-	9
Hautverdickung der Finger	• Puffy fingers	2
		4

(nur die höchste Punktzahl wird gezählt)	<ul style="list-style-type: none"> • Sklerodaktylie distal der Metacarpophalangealgelenke sowie proximal der proximalen Interphalangealgelenken 	
Läsion an den Fingerspitzen (nur die höchste Punktzahl wird gezählt)	• DU	2
	• Pits	3
Teleangiektasien		2
Pathologischer Kapillarmikroskopie-Befund		2
PAH und/oder interstitielle Lungenerkrankung (maximal 2 Punkte)	• PAH	2
	• Interstitielle Lungenerkrankung	2
Raynaud-Phänomen		3
Relevante Antikörper (ACA, Scl-70, RNA-POLIII-AK) (maximal 3 Punkte)	• ACA	3
	• Scl-70	3
	• RNA-POLIII-AK	3

Nach dem Verteilungsmuster der Hautsklerose, dem klinischen Verlauf und der Prognose wie in Tabelle 3 wird die SSc in die dcSSc und lcSSc unterteilt. Außerdem können mehrere Kollagenosen gleichzeitig als Overlap-Syndrome auftreten, wie z.B. Überlappungen zum SLE, zur Polymyositis oder zur Dermatomyositis (Mayes, 2003). Die Systemische Sklerose sine Skleroderma (ssSSc) stellt eine seltene Sonderform der SSc mit viszeraler und immunologischer Manifestation ohne Hautbeteiligung dar. In Anbetracht von Antikörpern, Befall innerer Organe und deren Krankheitsverlauf und Prognose ist die ssSSc bis auf eine fehlende Hautsklerose auch mit der lcSSc vergleichbar (Steen, 2005, Kucharz and Kopec-Medrek, 2017).

Tabelle 3: Einteilung der SSc (Lescoat et al., 2023)

lcSSc	<ul style="list-style-type: none"> - Symmetrische Hautverdickungen distal des Ellbogens und Kniegelenke sowie am Gesicht und Hals - Langsame Progression der Krankheit meistens Monate bis Jahre nach Erstmanifestation des Raynaud-Phänomens - Spätere und weniger schwere Organmanifestationen als bei der dcSSc - Spätere, jedoch häufigere PAH - Assoziation zu ACA - Bessere Prognose mit einer Überlebensrate von 69,4% nach einem Follow up von bis zu 15 Jahren
dcSSc	<ul style="list-style-type: none"> - Proximale Hautverdickung mit Beteiligung des Körperstammes, der Oberarme und Oberschenkel (zusätzlich zur symmetrischen Hautverdickung der distalen Extremitäten, des Gesichts und Halses) - Rascher Krankheitsausbruch nach Auftreten des Raynaud-Phänomens - Schwere Organbeteiligung: Lunge, Herz, Gastrointestinaltrakt und/oder Niere - Höhere Prävalenz an interstitieller Lungenerkrankung - Assoziation zu Scl-70-AK - Variabler Krankheitsverlauf, insgesamt schlechtere Prognose mit Überlebensrate von 55,5% nach einem Follow up von bis zu 15 Jahren
ssSSc	<ul style="list-style-type: none"> - Fehlende Hautfibrose - Vorhandensein von Organbeteiligung - Weniger Prävalenz an DU und puffy fingers jedoch höhere Prävalenz an interstitieller Lungenerkrankung und renaler Krise - Höhere Überlebensrate bis 92,4% nach einem Follow up von bis zu 15 Jahren

	<ul style="list-style-type: none"> - Hautmanifestation kann mit Organbefall assoziiert werden, z.B. Teleangiektasie mit diastolischer Dysfunktion - Positive Scl-70-AK als ein Risikofaktor für Progression in lcSSc oder dcSSc im Verlauf
Overlap-Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> - SSc mit typischen Merkmalen einer oder mehrerer anderer Kollagenosen - Mischkollagenose: typische Merkmale von SLE, SSc und Polymyositis mit positivem Polymyositis-Scleroderma-Antikörper (PMScI-AK oder Antikörper gegen Uridinreiche Ribonukleoproteine (U1-RNP-AK)

Die früher verwendete Bezeichnung CREST-Syndrom mit einer Symptomkonstellation aus Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagus-Motilitätsstörung, Sklerodaktylie und Teleangiektasie ist in der neuen Definition mit dem lcSSc vergleichbar. Dementsprechend sollte der Begriff nicht mehr verwendet werden.

1.6 Manifestation

Haut

Das Raynaud-Syndrom stellt häufig die erste Hautmanifestation dar. Dabei handelt es sich um typische Verfärbungen der Akren, welche durch Vasokonstriktion der kleinen peripheren Gefäße im Rahmen einer Vaskulopathie verursacht werden. Charakteristisch ist das sogenannte Trikolore-Phänomen. Insbesondere in der Kälte oder bei Stress tritt ein Vasospasmus auf, dadurch entsteht eine weiße Verfärbung des Gewebes als Ischämiezeichen. Häufig betroffen sind periphere Gefäße der Finger, Zehen, Nase, Lippen oder Mamillen. Durch verminderte Perfusion des Gewebes und Sauerstoffmangel kommt es zu einer Zyanose mit blauer Verfärbung. Eine anschließende Wiederöffnung der Gefäße führt zu einer Hyperämie mit typischer roter Verfärbung. Das typische Trikolore-Phänomen tritt nicht bei allen SSc-Patienten auf. Bei SSc-Patienten

sind Zyanose oder Weißwerden der Akren häufiger, wohingegen reaktive Hyperämie seltener als bei primären Raynaud-Phänomenen oder Raynaud-Phänomenen im Rahmen anderer Erkrankung zu beobachten ist. Mit der Kapillarmikroskopie kann man frühzeitig Gefäßveränderungen erkennen wie zum Beispiel Megakapillaren, Mikro-/Makrohämorrhagie, Rarefizierung der Gefäße und avaskuläre Felder (Herrick and Cutolo, 2010, Haque and Hughes, 2020).

Die charakteristische Hautveränderung ist, wie auch der Name der SSc schon besagt, die Dermatosklerose. Initial tritt eine sogenannte Ödemsklerose (puffy fingers) auf. Sie zeigt sich als ödematös-angeschwollene und verdickte Haut an den Fingern. Durch progrediente Hautsklerose an den Akren entsteht die Sklerodaktylie. Dabei werden die Finger schlanker, die Hautverdickung geht eher zurück und die betroffenen Finger werden als „Madonnenfinger“ bezeichnet. Eine weitere langwierige Hautmanifestation ist die DU, welche schmerzhaft offene Stellen mit Verlust des Subkutangewebes der Fingerspitzen darstellen. Diese als DU oder Rattenbissnekrosen bezeichneten Veränderungen betreffen über die Hälfte der SSc-PatientInnen und sind Folge der Vaskulopathie und verminderten Perfusion der Akren mit stark verzögerter Wundheilung. In schweren Fällen kommt es zu einer Auto-Amputation, die durch bessere Therapieoptionen heutzutage seltener geworden ist (Mihai et al., 2016).

Diese Hautverdickung betrifft nicht selten auch die Gesichtshaut mit der Folge eines maskenhaften Gesichtsausdrucks. Durch Rückgang der Hautfalten und Entstehung einer radiären Fältelung um den Mund (Tabaksbeutelmund) kommt es oft zu einer eingeschränkten Mundöffnung. Weitere Manifestation an der Gesichtshaut ist z.B. eine Verkürzung des Zungenbändchens, die den Schluckakt beeinträchtigen kann. Bedingt durch subkutane Ablagerung von Calcium Hydroxylapatit kommt es zu einer sogenannten calcinosis cutis. Diese Veränderung ist häufiger bei lcSSc zu beobachten und kann zu starken Schmerzen, Ulcera und Sekundärinfektionen bis hin zu einer Osteomyelitis führen (Adigun et al., 2023, Hughes et al., 2020)

Gastrointestinaltrakt

Neben dem Hautbefall ist der Befall des Gastrointestinaltraktes bei SSc-Patienten sehr häufig zu beobachten. In der Literatur wurde die Häufigkeit mit bis zu 92% angegeben. Die gastrointestinale Beteiligung tritt früher auf, bleibt aber oft auch a-/oligosymptomatisch. Meistens sind die Symptome unspezifisch und trotz Therapie persistierend. (Hansi et al., 2014, Gyger and Baron, 2015).

Bedingt durch Vaskulopathie mit endothelialer Schädigung kommt es zu einer Aktivierung von Entzündungsmediatoren sowie fibrogenen Mediatoren. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunabwehr spielen ebenfalls eine Rolle in diesem Prozess. Durch Vermehrung und Infiltration von CD4+ T-Lymphozyten kommt es zur weiteren Produktion von Zytokinen und fibrogenen Mediatoren. Die aktivierten Fibroblasten führen zu übermäßiger Bindegewebes-Vermehrung, die eine weitere Dysfunktion im Gastrointestinaltrakt hervorrufen kann (Kumar et al., 2017, Goldblatt et al., 2002).

Verminderte Mundöffnung durch die Hautfibrose und Mundtrockenheit durch das Vorliegen eines sekundären Sjögren´s Syndroms schränken den Schluckakt und die Mundhygiene oft zusätzlich ein. Das Risiko eines Zungenkarzinom ist bei SSc-Patienten erhöht, vor allem bei der dcSSc-Gruppe (Derk et al., 2005). Verkürzungen des Zungenbändchens sowie Erweiterungen des Parodontalspaltes führen zur Auflockerung der Zähne und Zahnverlust (Isola et al., 2018, Hamburger, 2016, Jung et al., 2017). Frühzeitige Wurzelresorption mit Frakturen, Osteomyelitis und Trigeminusneuralgie werden von 10-20% der Patienten berichtet (Auluck, 2007). Zusammen mit oropharyngealer Dysphagie sowie digitaler Ulzeration und Sklerodactylie führen all diese Probleme zu einer gestörten und verminderten Nahrungsaufnahme. Dies hat im Verlauf oft eine Gewichtsabnahme, Mangelernährung und damit einhergehend eine eingeschränkte Lebensqualität zur Folge (Caporali et al., 2012, Hughes et al., 2020, Gyger and Baron, 2015, Kahaleh et al., 1981).

Hypomotilität sowie Dysfunktion und Dilatation der unteren Ösophagus-Sphinkter führen zu Symptomen wie Dysphagie, Regurgitation, Sodbrennen und gastroösophageale Reflux Erkrankung (GERD) (Braun-Moscovici et al., 2016). Hierdurch kommt es im Verlauf zu Komplikationen wie Reflux-Ösophagitis mit

ösophagealen Strikturen und bei 12% zum Barret-Ösophagus. Die SSc-Patienten mit Barret-Ösophagus haben im Verlauf ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Adenokarzinoms (Wipff et al., 2011). Durch Hypomotilität und Dysphagie ist ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine Candida Ösophagitis gegeben, vor allem unter Immunsuppressiva. Eine ösophageale Dysfunktion mit lang bestehendem GERD korreliert mit schlechterer Lungenfunktion und Entstehung einer idiopathischen Lungenfibrose, die am ehestens durch Mikroaspirationen von Magensaft in die Lunge verursacht wird (Salaffi et al., 2018, Richardson et al., 2016, Kuribayashi et al., 2019, Kimmel et al., 2016).

Eine Hypomotilität der weiteren Teile des Gastrointestinaltraktes mit Gastroparese verursacht eine verzögerte Entleerung des Mageninhaltes mit Völlegefühl, Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen oder Blähungen. Eine immunvermittelte pathologische Gefäßveränderung im Magen (GAVE) tritt bei 5,7-22,3% der Patienten auf. Dies kann eine asymptomatische Eisenmangelanämie bis hin zu lebensbedrohlicher Blutung mit Meläna und Hämatemesis verursachen (Marie et al., 2014, Hung et al., 2013).

Mit einer Prävalenz zwischen 40-80% ist der untere gastrointestinale Trakt im Vergleich zu dem oberen gastrointestinalen Trakt etwas weniger betroffen (Marie et al., 2009, Thoua et al., 2011, Szamosi et al., 2006, Fynne et al., 2011). Eine verminderte Peristaltik und somit auch Hypomotilität führt bei 40-50% der Patienten zu weiteren Problemen mit bakterieller Dünndarmfökalbesiedlung (SIBO). Zusätzlich zu den abdominalen Symptomen leiden die Patienten unter Fettstühlen, Gewichtsabnahme, Mineral- und Vitaminmangelzuständen. SIBO wird definiert durch Besiedlung von $\geq 10^3$ Koloniebildenden Einheiten (CFU)/mL anaerobe oder gram negative aerobe Bakterien in der Jejunal-Aspirat-Kultur, die endoskopisch gewonnen wird. Als alternative Option kann eine nicht invasive Untersuchung mittels eines H₂-Atemtests durchgeführt werden. Bei erhöhten Wasserstoffwerten (>19 ppm) in einem H₂-Atemtest kann ebenfalls eine SIBO festgestellt werden (Rezaie et al., 2017). Die Bildung von multiplen luftgefüllten Zysten in der Darmwand (pneumatosis cystoides intestinalis) ist eine seltene Komplikation, die durch ischämische Schäden mit Schleimhautatrophie

begünstigt wird. Zusätzlich tritt bei 3,9% eine chronische Pseudo-Obstruktion ohne mechanische Ursache (CIPO) mit Sub- bis Ileussyptomatik auf (Miller et al., 2018, Muangchan et al., 2013, Marie et al., 2009). Risikofaktoren für die Entstehung einer CIPO sind männliches Geschlecht, dcSSc-Subtyp, Opiat-Einnahme und positiver Nachweis von RNA-POLIII-AK (Dein et al., 2019).

Als Therapieoptionen stehen konservative Maßnahme mit Prokinetika-Gabe wie Metoclopramid oder Erythromycin und Abführmaßnahme mittels Laxantien oder Klysmata zur Verfügung. In schweren Fällen ist ein Krankenhausaufenthalt notwendig und es müssen intravenösen Flüssigkeitsgaben, Magensonde-Anlage und Ausgleichung des Elektrolythaushaltes erfolgen. Eine operative Therapie ist aufgrund eines postoperativen prolongierten Ileus und der Gefahr von einer Anastomosen-Insuffizienz nicht zielführend (Shah and Shahidullah, 2018, Sakkas et al., 2018).

Die Beteiligung des kolorektalen Abschnitts wird mit einer Häufigkeit zwischen 11-50% beschrieben (Szamosi et al., 2006, Sallam et al., 2006, Sattar and Chokshi, 2019, Brandler et al., 2019). Neuropathie und Muskelatrophie führen zu einer verminderten Peristaltik im Kolon mit der Folge einer Obstipation. Im schlimmsten Fall kann es zu einem Ileus, Megakolon, Volvulus und einer Perforation kommen (Sattar and Chokshi, 2019).

Die Prävalenz von Stuhlinkontinenz wurde zwischen 20-40% angegeben (Schmeiser et al., 2012, Jaffin et al., 1997). Faktoren wie eine Störung des M. sphinkter internus mit vermindertem Ruhedruck im Analkanal, eine Störung des M. sphinkter externus mit vermindertem Maximaldruck bei willkürlicher Kontraktion und Störung des Reflexmechanismus werden als Pathomechanismus diskutiert (Lepri et al., 2015, Heyt et al., 2004).

Von den 90% der Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung haben 8% schwere Symptome mit erhöhter Mortalitätsrate und einer 9-Jahre Überlebensrate von 15%. Als häufige Komplikation findet sich die Malnutrition und der Gewichtsverlust. Ein Drittel der Patienten ist durch mittelschwere bis schwere Malnutrition gefährdet (Gyger and Baron, 2015, Cutolo et al., 2016).

Pulmonale Beteiligung

Die pulmonale Beteiligung ist zwar seltener als die gastrointestinale Beteiligung jedoch mit höherer Komplikations- und Mortalitätsrate verbunden (Steen and Medsger, 2007). Progrediente Belastungsdyspnoe ist meist das erste Symptom bei Patienten mit Lungenbeteiligung. Die häufigsten Manifestationen und auch häufigsten pulmonal bedingten Todesursachen sind die interstitielle Lungenerkrankung/Lungenfibrose, PAH oder eine Kombination zwischen interstitieller Lungenerkrankung und PAH (Cappelli et al., 2015, Steen and Medsger, 2007, Moinzadeh et al., 2024). Die Patienten mit Lungenfibrose und gleichzeitiger pulmonaler Hypertonie haben die niedrigste Überlebenschance mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 79% (Moinzadeh et al., 2024).

Durch den fibrotischen Umbau des Lungengewebes kommt es zu einer verminderten Dehnbarkeit der Lunge. Spirometrisch zeigte sich eine restriktive Ventilationsstörung (Walker et al., 2007). Die Schädigung der kleinen Arterien und Lumenverengung der pulmonalen Gefäße führen zu einer pulmonal arteriellen Hypertonie. Als Ursache werden verschiedene Pathomechanismen beschrieben. Dazu gehören Vasokonstriktion, die durch Endothelin-1 induziert wird, Proliferation der Endothelzellen und Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur (Farber and Loscalzo, 2005, Becker et al., 2019)

Die Lungenfibrose kommt häufiger bei der dcSSc und die PAH hingegen häufiger bei der lcSSc vor (Farber and Loscalzo, 2005, Dougherty et al., 2018)

Bedingt durch Reflux-Krankheit haben die Patienten, im Vergleich zu Normalbevölkerung, eine erhöhte Rate an Aspirationspneumonien und Bronchialkarzinomen (Colaci et al., 2013, Knoop et al., 2009).

Kardiale Beteiligung

Die SSc kann das Perikard, Myokard und auch das Erregungsleitungssystem des Herzens betreffen. Ursache sind Fibrosen des Endokards und Myokards sowie

eine eosinophile Nekrose mit Entzündungsprozess. Symptome sind z.B. myokardiale Dysfunktion, Perikarditis, diastolische Relaxationsstörung, Herzrhythmusstörung und verminderte links-/rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (Balaj et al., 2012, Vacca et al., 2014, Hunzelmann et al., 2008b, Schinke and Riemekasten, 2019). Die Prognose für diese Patienten ist schlecht und beeinflusst das Gesamtüberleben negativ (Mueller et al., 2015)

Nieren

Die Nierenbeteiligung in Rahmen der SSc manifestiert sich meist als akute oder subakute renale Krise sowie in einer chronischen Verschlechterung der Nierenfunktion.

Die renale Krise tritt mit einer Häufigkeit von ca. 3-10% auf und stellt eine lebensbedrohliche Komplikation der SSc dar (Bose et al., 2015, Muangchan et al., 2013). Klinisch manifestiert sie sich als neuaufgetretene arterielle Hypertonie >150/85 mmHg, akutem Nierenversagen mit verminderter GFR um >10% bzw. <90 ml/min und begleitend mit mikroangiologisch-hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie. Folgend kann es zu einer Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit kommen (Logee and Lakshminarayanan, 2015, Muangchan et al., 2013, Schinke and Riemekasten, 2019)

Durch Fibrosierung und dadurch verursachte Verengung der Gefäße kommt es zu einer Minderperfusion der Niere. Im Verlauf entwickelt sich eine Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates mit erhöhter Reninproduktion, die wiederum eine weitere Vasokonstriktion verursacht (Steen, 2014). Vor Einführung des Angiotensin Converting Enzyme Hemmer (ACE-Hemmer) starben bis zu 76% Patienten daran (Woodworth et al., 2016). Nach Einführung des ACE-Hemmers als Behandlungsoption ist eine renale Krise nicht länger die führende Todesursache bei SSc-Patienten (Hughes et al., 2020).

60-80% der SSc-Patienten entwickeln in ihrem Leben eine chronische, langsam progrediente Nierenfunktionseinschränkung. Diese Patienten sind meistens

asymptomatisch, haben jedoch oft hohen Blutdruck, Proteinurie und erhöhte Retentionsparameter (Galluccio et al., 2017).

Muskuloskelettale Beschwerden

SSc Patienten leiden häufig unter muskuloskelettalen Beschwerden wie Myalgie, Arthralgie, Arthritis und Myositis (Clements et al., 2012, Becker et al., 2019). Eine Myositis im Rahmen einer SSc manifestiert sich typischerweise symmetrisch und betrifft mehr die proximale Muskulatur (Schanz et al., 2013, Rojana-Udomsart et al., 2010, Agarwal and Reveille, 2010, Riccieri et al., 2011).

Bei 13% der Patienten kann ein Korrelat in Muskelbiopsien gefunden werden (Muangchan et al., 2013).

Andere Manifestation sind z.B. Sehnenreiben, Arthritis und Kontrakturen (Schinke and Riemekasten, 2019, Shirai et al., 2015).

Die muskuloskelettalen Manifestationen schränken den Alltag von SSc-Patienten erheblich ein. Aufgrund muskuloskelettalen Beschwerden und dadurch verminderter Beweglichkeit der Gelenke haben die Patienten Probleme beim Sport, bei der Nahrungsaufnahme, beim Schreiben, beim Treppensteigen, beim Tragen und bei anderen alltäglichen Aktivitäten, wodurch die Selbständigkeit der Patienten vermindert wird (Galetti et al., 2021).

1.7 Therapie

Die Therapie einer SSc beinhaltet kausale und symptomatische Therapien mit dem Ziel die Vaskulopathie, die Fibrose und das Autoimmungeschehen zu verbessern.

Im Frühstadium der Erkrankung stehen Therapiekonzepte aus Kombinationen von Immunsuppressiva und vasoaktiven Medikamenten zur Verfügung (Cutolo, 2013, Cutolo and Sulli, 2015). Andere Therapiekonzepte orientieren sich an den befallenen Organen oder an den spezifischen Symptomen, wie zum Beispiel

Raynaud-Phänomen, gastroösophagealer Reflux oder renaler Krise (Denton, 2015).

Als Immunsuppressiva kommen, insbesondere bei progredienter Hautmanifestation, klassische disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs); wie zum Beispiel Methotrexat (MTX), Cyclosporin A (CiA), Mycophenolat-Mofetil (MMF) in Frage. In jüngerer Zeit gibt es auch positive Daten zu Biologica-Therapie wie Rituximab (RTX) oder Tocilizumab (TOZ) (Denton, 2015, Sakkas and Bogdanos, 2016, Smith et al., 2013, Jordan et al., 2015).

Aufgrund positiver Ergebnisse zählt Cyclophosphamid (CYC) bei progressiver Lungenfibrose laut EULAR zu der Standardtherapie mit der Empfehlung von Grad A (Tashkin et al., 2006, Hoyles et al., 2006, Kowal-Bielecka et al., 2017). Die Scleroderma lung study II hat im Verlauf gezeigt, dass MMF gleich gut wirksam ist, so dass dieses etwas weniger toxische Medikament derzeit als Standardtherapie der SSc-ILD gilt (Tashkin et al., 2016). Anderen Studien haben gezeigt, dass RTX und TOZ die Lungenfunktion verbessern können (Sircar et al., 2018, Ebata et al., 2022, Khanna et al., 2016, Khanna et al., 2020). Trotz der insgesamt negativen Studien für TOZ erhielt TOZ im März 2021 für diese Indikation die Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration. Eine europäische Zulassung liegt bisher noch nicht vor.

Nintedanib, ein Tyrosinkinase Inhibitor hatte Vorteile bei SSc-assoziiertes interstitieller Lungenerkrankung gezeigt und kommt als eine Zusatztherapie zur Immunsuppression in Frage kommt. Die SSc lung study III hat gezeigt, dass Pirfenidon keinen positiven Effekt diesbezüglich hat (Khanna et al., 2022).

Als weiteres Therapiekonzept steht die autologe Stammzelltransplantation zur Verbesserung des Gesamtüberlebens bei progressiver Haut- und Lungenbeteiligung zur Verfügung. Eine Stammzelltransplantation ist jedoch mit einer höheren Rate an therapieassoziiertes Mortalität verbunden und sollte daher nur an erfahrenen Zentren und bei ausgewählten Patienten durchgeführt werden (Kowal-Bielecka et al., 2017, Khanna et al., 2014, van Laar et al., 2014).

Zur Therapie des Raynaud Phänomens wird eine Therapie mit Kalzium-Antagonisten von Dihydropyridin-Typ z.B. Nifedipin oder Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer) z.B. Sildenafil oder bei schwerer Manifestation eine intravenöse Gabe von Prostacyclin Analoga wie Iloprost empfohlen. Auch die Gabe von Fluoxetin kann erwogen werden (Kowal-Bielecka et al., 2017).

Zur Therapie von DU stehen neben PDE-5 Hemmern und Iloprost der Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) Bosentan zur Verfügung (Walker et al., 2007).

Bei PAH werden andere ERA wie Ambrisentan und Macitentan ebenso empfohlen. Außerdem kommen PDE-5-Hemmer und Riociguat aus der Gruppe des löslichen Guanylatezyklase-Stimulators (sGC-Stimulator) in Frage. Bei schwerer Manifestation kann Epoprostenol, als intravenöser oder Iloprost auch inhalativ als Prostacyclin-Analogon gegeben werden (Walker et al., 2007).

Die Therapie bei renaler Krise besteht aus Blutdrucksenkung und Nephroprotektion. Dafür sind die ACE-Hemmer Mittel der ersten Wahl und sollten, bei unzureichender Wirkung in Kombination mit anderen Antihypertensiva wie Calcium-Antagonisten oder Nitraten gegeben werden (Kowal-Bielecka et al., 2017, Postlethwaite et al., 2010).

Bisher konnten die pathophysiologischen Prozesse der gastrointestinalen Beteiligung nur unzureichend erklärt werden. Diese führen jedoch zu irreversiblen Veränderungen. Somit können die Beschwerden meist nur symptomatisch und oft nicht zufriedenstellend behandelt werden. Die verfügbaren medikamentösen Therapien können die Beschwerden verbessern aber selten komplett beseitigen. Zudem fehlen größerer Studien bezüglich der Effektivität der Medikamente (Kowal-Bielecka et al., 2017). Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) sollten bei Reflux-Beschwerden angesetzt werden um die Bildung von Ulcera oder Strikturen sowie Barrett-Schleimhaut im Ösophagus zu verhindern (Pakozdi et al., 2009). Unter PPI-Gabe konnten die Beschwerden des oberen Gastrointestinaltraktes verbessert werden. PPI werden seit den 80er-Jahren zur Therapie von magensäureassoziierten Erkrankungen im klinischen Alltag eingesetzt (Strand et al., 2017). Durch kovalente Bindung an H^+/K^+ -ATPase (Protonen Pumpe) hemmen PPI die Säuresekretion von Parietalzellen

des Magens. Dadurch kommt es zur Erhöhung des pH-Wertes im Magen. Dadurch wird wiederum die Aktivierung von Pepsinogen zu Pepsin gehemmt mit der Folge, dass sich die Schutzwirkung auf den Schleimhäuten entfaltet (Shin et al., 2004, Katz and Zavala, 2010). Die Halbwertszeit der PPI liegt bei 90 min. Bei Dosierung von 20 mg/tgl. kann ca. 70% der Säureproduktion der Protonenpumpen gehemmt werden (Shin and Sachs, 2008). Durch tageszeitabhängige Aktivität der Parietalzellen sollten PPI morgens eingenommen werden. Bei nächtlichen Beschwerden kann eine zusätzliche Gabe am Abend erwogen werden. Zur Behandlung einer Reflux-Erkrankung gilt 40mg/tgl. als optimale Dosierung vor allem in der Akutphase für 4-8 Wochen. Zur Rezidivprophylaxe werden 20mg/tgl. empfohlen. Im Einzelfall kann eine höhere Dosierung von Pantoprazol bis zu z.B. 160 mg/tgl. nötig sein um die Beschwerden zu lindern (Dehne, 2002). Die Langzeitbehandlung mit PPI bringt aber auch mögliche Nachteile wie z.B. bakterielle Fehlbesiedlung in Dünndarm, Vitamine- und Spurelementmangel, Infektion mit *C. difficile*, Osteoporose und chronische Niereninsuffizienz (Albarki et al., 2020).

Eine Langzeiteinnahme ist bei vielen SSc-Patienten allerdings notwendig. Dosis und Dauer der Einnahme sollte aber aufgrund eines Malnutrisionsrisikos durch verminderte intestinale Resorption und erhöhtes Infektrisiko immer wieder hinterfragt werden (Vakil, 2012).

Als weitere Alternative zur PPI kommen Histamin-2-Blocker (H2-Blocker) in Frage. Durch kompetitive Hemmung der Histamin-2-Rezeptoren wird die histamininduzierte Säuresekretion in Parietalzellen des Magens gehemmt. Bisher konnte kein Vorteil des Einsatzes eines H2-Blockers im Vergleich zu PPI-Gabe in Studien nachgewiesen werden. Bei nächtlichen Beschwerden kann eine abendliche Gabe von H2-Blocker zur Säurereduktion führen (Shim and Kim, 2017, Runggaldier et al., 2023). Eine Kombinationstherapie mit PPI und einer zusätzlichen abendlichen Gabe von H2-Blockern, um die nächtliche Säureproduktion zu blockieren ist nur für kurze Zeit wirksam. Bedingt durch Toleranzwirkung der Parietalzellen gegenüber H2-Blocker gibt es nach einer Woche keinen weiteren Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit PPI (Fackler et al., 2002).

Sogenannte Antazida binden die überschüssige Säure im Magen und haben damit einen neutralisierenden Effekt. Sie werden bei leichtem Reflux eingesetzt. Durch rasch und kurzzeitige Wirkung eignet sie sich vor allem als Akutmedikation (Runggaldier et al., 2023).

Prokinetika, mit deren Magen-Darm-Motilitätsfördernder Wirkung können die Beschwerden, welche durch Hypomotilität verursacht werden, wie z.B. Dysphagie, Reflux, Blähungen, frühes Sättigungsgefühl und Obstipation lindern. Der Effekt ist meist gering und der Einsatz sollte daher nach vorgenommener Nutzen-Risiko Abwägung individual erfolgen (Acosta and Camilleri, 2015).

Bei bakterieller Fehlbesiedlung oder SIBO kann eine Antibiotikatherapie die Beschwerden teilweise verbessern. Generell sollten Antibiotika mit Wirkungsspektrum gegen aerobe und anaerobe Keime angesetzt werden (Marie et al., 2009, Parodi et al., 2008). Rifaxim wird aufgrund der Effektivität (61-78%) und lokaler Wirkung am häufigsten angesetzt. Als Alternative kommen z.B. Amoxicillin/Clavulansäure, Neomycin, Cephalexin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Metronidazol oder Ciprofloxacin in Frage. Bei Rezidiv können 2 Antibiotikatherapien in Wechsel angesetzt werden (Pimentel et al., 2020). In einer Studie mit 51 Patienten mit SSc wurde eine Kombination von Norfloxacin und Metronidazol im Wechsel für 3 Monate angesetzt. Im Verlauf kam es bei 52% der Patienten zur Eradikation der SIBO und somit Besserung der Symptome (Marie et al., 2009).

1.8 Prognose

Die Prognose der SSc wird vor allem durch das Ausmaß der Beteiligung innerer Organe bestimmt. Die kardialen, pulmonalen und renalen Manifestationen verkürzen die Lebenserwartung der SSc Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung im gleichen Alter und mit gleichem Geschlecht mit einer durchschnittlicher Lebenszeitverkürzung von 16-34 Jahren (Nikpour and Baron, 2014, Komocsi et al., 2012).

1.9 Zielsetzung dieser Arbeit

Die gastrointestinalen Manifestationen bei der SSc sind keine Haupttodesursache, betreffen jedoch fast alle Patienten (92%) (Saar and Muller-Ladner, 2006). Alle Abschnitte des Gastrointestinal-Traktes können von der SSc befallen werden und verursachen vielfältige Symptome wie Dysphagie, Sodbrennen, Ulzerationen, Obstipation, Diarrhoe, Meteorismus usw..

Diese Faktoren führen bei SSc-Patienten zu Vermeidung von bestimmten Speisen und vermindertem Appetit und dadurch oft zu einer Gewichtsveränderung und Einschränkung der Lebensqualität (Gyger and Baron, 2015, Caporali et al., 2012, Alastal et al., 2017).

Ziel dieser Arbeit ist es die Prävalenz der gastrointestinalen Beteiligung des SSc-Patienten in unserem Zentrum zu bestimmen. Des Weiteren sollen mögliche Einflussfaktoren, sowie Folgen für Ess- aber auch Konsumverhalten von Alkohol und Rauchen untersucht werden mit dem Ziel, dadurch mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung im Gesamttherapiekonzept zu finden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethik

Diese Studie lag der Ethikkommission zur Mitbeurteilung vor und wurde unter der Projektnummer: 790/2018BO2 genehmigt. Alle Teilnehmer/innen wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und haben Ihre schriftliche Einverständnisaufklärung gegeben.

2.2 Patientenkollektiv

Die Patientenbefragung wurde im Zeitraum zwischen 2019 und 2021 durchgeführt. Alle Patienten wurden bei Vorstellung in der rheumatologischen Ambulanz gebeten den Fragebogen (s. Appendix) auszufüllen, Einschlusskriterien waren hierbei:

- Alter > 18 Jahre
- gesicherte SSc-Diagnose nach den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien (van den Hoogen et al., 2013).

2.3 Erfassung aus Patientenakte

Weitere Informationen zu den Patienten stammen aus aktuellen Arztbriefen der rheumatologischen Ambulanzen. Erhoben wurden hieraus folgende Parameter:

Klassifikation von SSc nach den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien:

- lcSSc
- dcSSc
- ssSSc
- andere bzw. Overlapsyndrome

Diagnostik der gastrointestinalen Beteiligung (z.B. mittels Ösophago-duodenoskopie, pH-Metrie, Manometrie, Magen-/Darmspiegelung)

Nachweisbare Auto-Antikörper:

- ANA
- ACA

- Scl-70-AK
- RNAPOL-III-AK
- PM-Scl-AK
- U1RNP-AK
- Sjögren-Syndrom Antigen A (SSA)
- Sjögren -Syndrom Antigen B (SSB)
- Rheumafaktor (RF)
- Cyklische citrullinierte Peptide-Antikörper (CCP)/ anti-citrullinierte Protein-Antikörper (ACPA)

Medikamente gegen gastrointestinale Beschwerden:

- PPI-Gruppe
Produkte: Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol
Tägliche Dosierung: zwischen 20 bis 160 mg
- H2-Blocker z.B. Famotidin
- Antazida (z.B. Gaviscon, Talcid, Rennie)
- Metoclopramid (MCP)
- Domperidon

2.4 Erfassung aus Fragebögen

Mittels Fragebogen wurden zusätzlich folgende Informationen erfragt (komplette Version siehe im Anhang:

- Höchster Bildungsstand
- Raucherstatus: Nie-Raucher, Ex-Raucher, aktive Raucher
- Alkoholkonsum:
 - Nein, nie
 - Ja, gelegentlich am Wochenende
 - Ja, 2-3x Woche
 - Ja, täglich 1-2 Drinks (1 Drink: 1 Glas Wein oder Bier)
 - Ja täglich 2 oder mehr Drinks
- Alter bei der Diagnosestellung in Jahren

- Körpergröße in cm und Gewicht in kg
- Körperliche Aktivität im Alltag bzw. in Beruf:
 - Leichte körperliche Aktivität - überwiegend sitzende Tätigkeit wie beispielsweise: Büro-/Schreibtischarbeiten, Laborarbeit, PKW-Fahrer, leichte Fließbandarbeit, Lehrer, Student, Schüler, Wissenschaftler; Haushaltsführung bis zu 3 Personen
 - Mittelschwere körperliche Aktivität, wie beispielsweise: Autoschlosser, Verkäufer, Anstreicher, vorwiegend Stehberufe
 - Schwere körperliche Aktivität, wie beispielsweise: landwirtschaftliche Tätigkeit, Masseur, schwere Handwerksberufe
 - Schwerste körperliche Aktivität, wie beispielsweise: Waldarbeiter, Steinarbeiter, Stahlarbeiter, Hochofenarbeiter etc.
- Andere Erkrankung z.B. Diabetes mellitus, Krebserkrankung, Nahrungsmittelintoleranz, Hyperurikämie
- Probleme mit Mundtrockenheit, wenn ja ob diese im Verlauf gleichgeblieben, sich verbessert oder sich verschlechtert hat
- Stärke der Mundtrockenheit auf einer visuellen Analogskala (Range 0-10)
- Trockenheitsgefühl im Mund während des Essens (Häufigkeitsskala)
Flüssigkeitszufuhr während des Essens, um den Schluckvorgang zu erleichtern (Häufigkeitsskala)
- Schwierigkeiten beim Schlucken (Häufigkeitsskala)
- Gastrointestinale Beschwerden;
 - Durchfall
 - Verstopfung
 - Durchfall und Verstopfung im Wechsel
- Appetitsänderung
 - Verstärkte Appetit
 - Verminderte Appetit
 - Keine Appetitsänderung
- Gewichtsänderung
 - Gewichtszunahme

- Gewichtsabnahme
- Keine Gewichtsänderung
- Wunschgewicht und Maßnahmen, um das zu erzielen
- Ernährungsweise (Auswahloptionen)
 - Mischköstler
 - Ovo-Veganer
 - Lacto-Vegetarier
 - Ovo-Lacto-Vegetarier
 - Veganer
- Probleme ein belegtes Brötchen zu essen (Häufigkeitsskala)
- Vermeidung bestimmter Speisen aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden (Häufigkeitsskala und welche Art von Speisen)
- Unterbrechen eines Essvorgangs aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden (Häufigkeitsskala)
- Gastrointestinale Beschwerden wie brennendes Gefühl, Erstickungsgefühl und Refluxsymptome (Häufigkeitsskala)
- Beeinträchtigung durch gastrointestinale Beschwerden (auf visueller Analogskala von 1 bis 10)
- Schmerzen durch gastrointestinale Beschwerden (auf visueller Analogskala von 1 bis 10)
- Nächtliches Aufwachen durch gastrointestinale Beschwerden
- Medikamente gegen gastrointestinale Beschwerden;
 - Protonen Pumpen Inhibitor
 - Produkte: Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol
 - Tägliche Dosierung: 20mg, 20-160mg, >160mg
 - H2-Blocker z.B Famotidin
 - Antazida
 - Talcid
 - Rennie
 - Gaviscon
 - Metoclopramid
 - Schüssler Salz

- Milch
- Zufriedenheit mit obengenannten Medikationen gegen gastrointestinale Beschwerden (auf visueller Analogskala von 1 bis 10)
- Andere Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden

2.5 Auswertung/Statistik

Alle Daten wurden in einer Datenbank (Microsoft Excel für Mac 2023.Version:16.80) pseudonymisiert erfasst. Für die deskriptive Auswertung wurde als Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version: 28.0.0.0 (190) verwendet. Zur Untersuchung der Hypothesen wurden statistische Testverfahren anhand der gegebenen Voraussetzungen verwendet, dazu gehören:

- a. Chi-Quadrat-Test: überprüft, ob die Häufigkeiten zwischen 2 Merkmalen signifikant unterschiedlich sind. Hier sollte die Prüfgröße annähernd Chi-Quadrat mit $(m-1) * (n-1)$ Freiheitsgraden verteilt werden. Wenn das nicht der Fall war, wurde der Exakte Test nach Fischer verwendet (Zöfel, 2001).
- b. T-Test: überprüft, ob die Mittelwerte zweier Stichproben signifikant unterschiedlich sind. Voraussetzung dafür ist, dass die Daten normalverteilt und metrisch skaliert sind (Zöfel, 2001).
- c. Mann-Whitney-U-Test: überprüft, ob zentrale Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben signifikant unterschiedlich sind. Die Daten müssen dabei nicht normalverteilt aber mindestens ordinal skaliert sein (Zöfel, 2001).
- d. Korrelation nach Spearman: beschreibt die Beziehung zwischen zwei oder mehreren quantitativen Variablen. Es handelt sich um eine nicht parametrische Korrelationsanalyse (Zöfel, 2001).

Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit mit $\alpha=0.05$ festgestellt. Zur graphischen Darstellung wurde Microsoft Excel für Mac 2023. Version:16.80 (23121017) verwendet.

2.6 BMI-Berechnung

Die Studienteilnehmer wurden über ihre Körpergröße und ihr Körpergewicht gefragt. Aus der angegebenen Körpergröße und dem Körpergewicht wurde anschließend der BMI mit folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Die Ergebnisse wurden in vier Gruppen eingeteilt.

- a. Untergewicht, d.h. BMI < 18,5
- b. Normalgewicht, d.h. BMI zwischen 18,5 bis 24,99
- c. Übergewichtig, d.h. BMI zwischen 25 bis 29,99
- d. Adipös d.h. BMI >30

2.7 Unterteilung der Altersgruppe

Die Befragten wurden in drei Altersgruppe unterteilt.

- a. Gruppe zwischen 18-30 Jahre alt
- b. Gruppe zwischen 31-50 Jahre alt
- c. Gruppe über 50 Jahre alt

2.8 Scoring-System

Es wurde ein eigenes, nicht validiertes Scoring-System entwickelt. Hiernach wurde der Schweregrad der gastrointestinalen Symptome bei den Patienten beurteilt. Ferner wurden die Patienten in jeder Schweregrad-Gruppe charakterisiert.

Die Häufigkeit der Symptome wurde mit Zahlen versehen:

- nie=0
- selten=1

- gelegentlich=2
- oft=3
- sehr oft=4.

Jedes weitere Verdauungsproblem wurde mit +1 versehen. Eine Gewichtszunahme wurde mit +1 und eine Gewichtsabnahme mit +2 bewertet, ein verstärkter Appetit mit +1 und verminderter Appetit mit +2. Mundtrockenheit, die im Verlauf gleichgeblieben oder verbessert ist, wurde mit +1 versehen und Mundtrockenheit, die sich im Verlauf verschlechterte mit +2.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte: Demographische Verteilung

In dem Zeitraum von 2019 bis 2021 wurden in dieser Studie insgesamt 148 SSc-Patienten eingeschlossen. Hiervon wurden dreimal so viele Frauen wie Männer untersucht (111 Frauen, 75% und 37 Männer, 25%).

Das Durchschnittsalter aller Studienteilnehmer lag bei 53,1 ($\pm 14,0$) Jahren. Das Durchschnittsalter bei den männlichen Probanden lag bei 53,8 ($\pm 13,8$), bei den weiblichen Probanden bei 52,8 ($\pm 14,1$) Jahren.

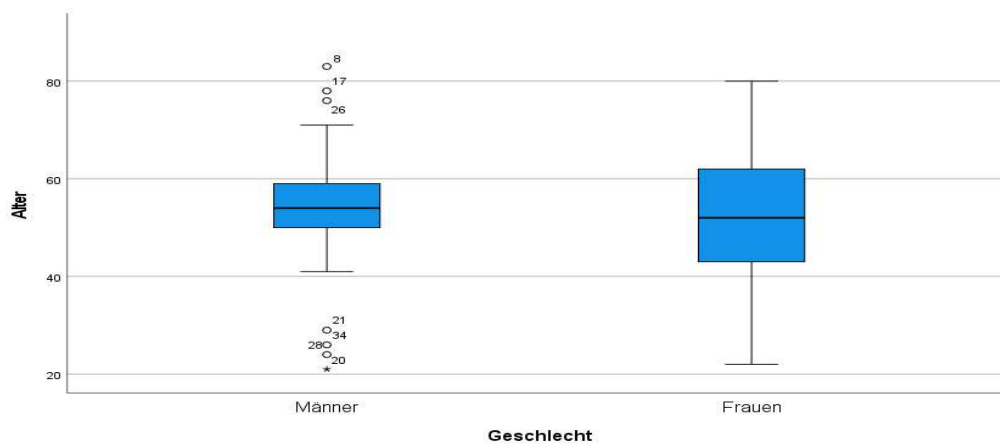


Abbildung 1. Durchschnittsalter der Studienteilnehmer

Bei Männern lag die Altersspanne zwischen 21-83 Jahren und bei Frauen zwischen 22-80 Jahren. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn bei den gesamten Kohorten lag bei 44,9 Jahren. Bei Frauen begann die Krankheit 3,9 Jahre früher als bei Männern. Insgesamt lag die mittlere Krankheitsdauer bei 9,2 Jahren. Durchschnittlich haben die weiblichen Probanden eine längere Krankheitsdauer als die männlichen Probanden.

Tabelle 4. Demographische Verteilung der Studienteilnehmer

Demographische Verteilung	Gesamt	Männer	Frauen
Alter (Mittelwert in Jahre \pm SD)	53,1 \pm 14,0	53,8 \pm 13,8	52,8 \pm 14,1

Alter bei Krankheitsbeginn	44,9 ± 14,6	47,8 ± 15,1	43,9 ± 14,4
Krankheitsdauer	8,5 ± 7,9	6,5 ± 6,6	9,2 ± 8,2

Die Studienteilnehmer wurden in drei Altersgruppen aufgeteilt: 7,4% der Studienteilnehmer waren zwischen 18-30 Jahre alt, 30% der Studienteilnehmer zwischen 31-50 Jahre alt und 62,2%, d.h. die Mehrheit der Patienten, waren älter als 50 Jahre. Unterteilt nach Geschlechtern ergab sich ein ähnliches Bild: 10,8% der Männer waren zwischen 18-30 Jahre alt, 18,9% zwischen 31-50 Jahre alt und mehr als 70% waren älter als 50 Jahre. Knappe 60% der Frauen waren älter als 50 Jahre, 34,2% waren zwischen 31-50 Jahre alt und 6,3% waren zwischen 18-30 Jahre alt.

Tabelle 5. Altersgruppe der Studienteilnehmer

Altersgruppe	Gesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
18-30 J	11	7,4	4	10,8	7	6,3
31-50 J	45	30,4	7	18,9	38	34,2
>50 J	92	62,2	26	70,3	66	59,5

Auf die Frage des höchsten Bildungsabschlusses gaben 18,9% der Studienteilnehmer an, einen Hochschulabschluss oder höher zu besitzen. 16,9% der Studienteilnehmer gaben an, die allgemeine Hochschulreife zu besitzen. 48,6 %, d.h. die Mehrheit der Studienteilnehmer, hatte einen Haupt- oder Realschulabschluss. 15,6% der Befragten machten keine Angaben.

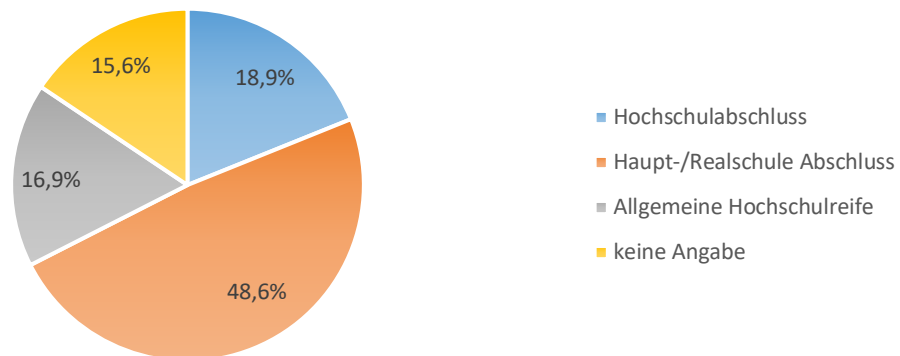


Abbildung 2. Höchsten Bildungsabschlusses der Studienteilnehmer

Die Frage bezüglich körperlicher Aktivitäten wurde insgesamt lediglich von 53% der Studienteilnehmer beantwortet. 42,6 % hatten leichte körperliche Aktivitäten angegeben, 9,6% mittelschwere körperliche Aktivitäten und 0,7% schwere körperliche Aktivitäten.

3.2 Patientenkohorte: Subtypen der SSc

Die Patientengruppe mit lcSSc stellt den größten Anteil (59,4%), gefolgt von den Patienten mit dcSSc (38,5%). Die Patienten mit ssSSc (0,7%) und Overlapsyndrom (0,7%) wurden aufgrund der geringen Häufigkeit für die weitere Analyse nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung konnte bei einer Patientin die Unterform der Erkrankung nicht erfasst werden.

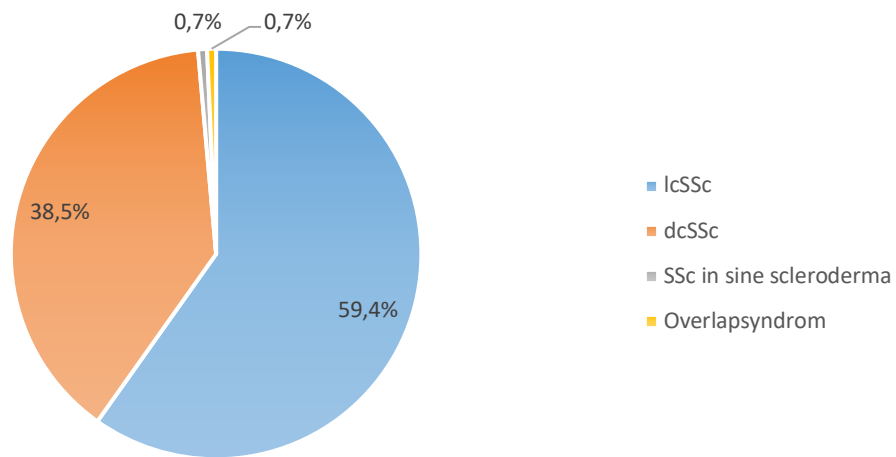


Abbildung 3. Subtypen der SSc bei den Studienteilnehmern

Das Geschlechterverhältnis mit Frauendominanz findet man in jeder der Subtypen. Die Mehrheit der Frauen (66,7%) litt unter lcSSc, die Mehrheit der Männer (56,8%) unter dcSSc. Der Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Subtypen ist statistisch signifikant (p-Wert= 0.012). Die Patienten mit dcSSc waren signifikant jünger als die Patienten mit lcSSc (p-Wert= 0.035). Das Durchschnittsalter in der lcSSc-Gruppe lag bei 55,1 (\pm 14,2) Jahren und bei dcSSc-Gruppe bei 50,1 (\pm 13,1) Jahren. Die Mehrheit der Studienteilnehmer sowohl aus der lcSSc- (67%) als auch dcSSc-Gruppe (56,1%) waren über 50 Jahre alt.

Tabelle 6. Altersgruppe lcSSc im Vergleich zur dcSSc

Altersgruppe	lcSSc		dcSSc	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
18-30 J	6	6,8	5	8,8
31-50 J	23	26,1	20	35,1
>50 J	59	67,1	32	56,1

3.3 Patientenkohorte: Antikörper

Die Mehrheit der Studienteilnehmer (76,40%) waren ANA positiv. Scl-70-AK konnte bei 48% und ACA bei 25% der Studienteilnehmern nachgewiesen werden.

ACA wurden deutlich häufiger bei Frauen (31,5%) als bei Männern (5,4%) nachgewiesen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert <0.001).

Die SSA-Antikörper waren bei 8,1% der Studienteilnehmer positiv. Alle anderen Antikörper waren bei weniger als 5% der Studienteilnehmer nachweisbar. Bei Männern wurden RNA-POLIII-AK (Männer : Frauen= 5,4% : 2,7%) und U1RNP (Männer : Frauen = 2,7% : 1,8%) häufiger nachgewiesen als bei Frauen. Bei Frauen kamen hingegen PMScl häufiger als bei Männern vor (Männer : Frauen= 2,7% : 4,5%). Die SSB-Antikörper wurden ausschließlich bei Frauen nachgewiesen (1,8%).

Tabelle 7. Antikörperstatus der Studienteilnehmer

Auto- antikörper	Gesamt		Männer		Frauen		Signifikanz
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	
ANA	113	76,4	32	86,5	81	73	ns
ACA	37	25	2	5,4	35	31,5	<0.001
Scl-70-AK	71	48	21	56,8	50	45	ns
RNA- POLIII-AK	5	3,4	2	5,4	3	2,7	ns
PmScl	6	4,1	1	2,7	5	4,5	ns
U1RNP	3	2	1	2,7	2	1,8	ns
SSA	12	8,1	2	5,4	10	9	ns
SSB	2	1,4	0	0	2	1,8	ns

Bei lcSSc stellen ACA die häufigsten Antikörper dar (20,6%). Bei dcSSc waren es hingegen Scl-70-AK mit 40%. Der Unterschied bzgl. Vorhandensein des ACA und Scl-70-AK in den beiden Subtypen war statistisch signifikant (p-Wert <0.001).

Tabelle 8. Antikörperstatus lcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe

Antikörper	Subtyp		Signifikanz
	lcSSc	dcSSc	
keine	3,8%	3,0%	nv
ACA	20,6%	3,0%	<0.001
ScI-70-AK	17,5%	40,6%	<0.001
RNA-POLIII-AK	2,5%	2,0%	ns
PmScI	3,1%	1,0%	ns
U1RNP	1,3%	0,0%	ns
SSA	5,6%	2,0%	ns
SSB	1,3%	0,0%	ns
RF	3,1%	2,0%	ns
CCP/ACPA	1,9%	0,0%	ns
ANA	39,4%	46,5%	0.022

Zu dem spezifischen Antikörper RNA-POLIII-AK konnten keine Daten erhoben werden. Dies ist auf den Umstand zurück zuführen, dass im Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung diese Daten noch nicht flächendeckend bei jedem Patienten erfasst wurden.

3.4 Patientenkohorte: BMI

Bei der gesamten Kohorte lag der durchschnittliche BMI bei $23,8 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ (Frauen bei $23,6 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ und Männer bei $24,4 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$).

Untergewicht, d.h. ein BMI < 18,5 wurde bei 6,8% der Studienteilnehmern festgestellt. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (60,8%) waren normalgewichtig, d.h. sie hatten einen BMI zwischen 18,5 bis 24,99. Übergewichtigkeit, d.h. einen BMI zwischen 25 bis 29,99 wurde bei 24,3% festgestellt und Adiposität mit einem BMI >30 bei 8,1% der Befragten festgestellt.

Die weiblichen Probanden waren insgesamt schlanker als die männlichen Probanden: 7,2% waren untergewichtig, 65,8% normalgewichtig, 18,9%

übergewichtig und 8,1% adipös. Bei Männern waren 5,4% untergewichtig, 45,9% normalgewichtig, 40,5% übergewichtig und 8,1% adipös.

Tabelle 9. BMI-Verteilung der Studienteilnehmer

BMI	Gesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
<18,5	10	6,8	2	5,4	8	7,2
18,5-24,99	90	60,8	17	45,9	73	65,8
25-30	36	24,3	15	40,5	21	18,9
>30	12	8,1	3	8,1	9	8,1

Die Patienten aus der dcSSc-Gruppe waren statistisch signifikant schlanker als Patienten aus der lcSSc-Gruppe (p-Wert= 0.03). Hier fällt auf, dass doppelt so viel Probanden untergewichtig waren (lcSSc : dcSSc =4,5% : 10,5%). Der durchschnittliche BMI innerhalb lcSSc-Gruppe lag bei $24,4 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$, innerhalb der dcSSc-Gruppe bei $23,1 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$.

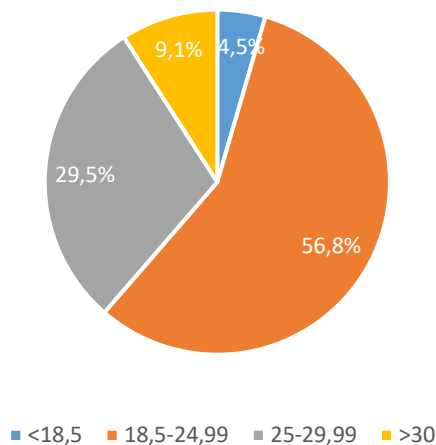


Abbildung 4. BMI-Verteilung innerhalb der lcSSc-Gruppe

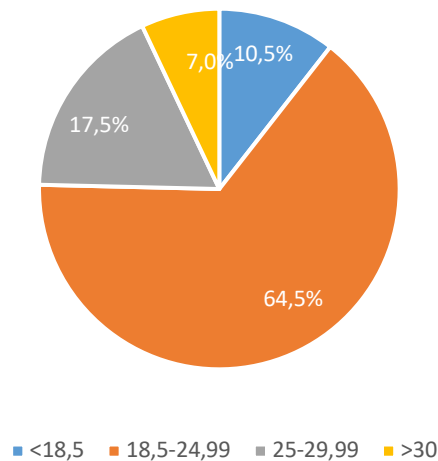


Abbildung 5. BMI-Verteilung innerhalb der dcSSc-Gruppe

3.5 Begleiterkrankung

Es wurde gefragt, ob Nebendiagnosen bei den Studienteilnehmern vorliegen, die eventuell die gastrointestinalen Symptome beeinflussen können. 56,1% der Studienteilnehmer hatten keine andere Nebenerkrankung und 23% der Studienteilnehmer hatten keine Angabe gemacht. Von den Übrigen litten 6,8% an Laktoseintoleranz, 6,1% an Herzinsuffizienz, 3,4% an Diabetes Mellitus, 3,4% an Hypercholesterinämie und 2 (1,4%) hatten ein Kolorektales Karzinom in der Vorgeschichte.

Tabelle 10. Begleiterkrankung bei den Studienteilnehmern

	Anzahl (n)	Prozent (%)
keine Angabe	34	23
keine Nebenerkrankung	83	56,1
Diabetes mellitus Typ 2	5	3,4
Kolorektales Karzinom	2	1,4
Laktoseintoleranz	10	6,8
Herzinsuffizienz	9	6,1
Hypercholesterinämie	5	3,4

3.6 Ernährung und Konsumverhalten

Die Frage bzgl. der Ernährungsweise wurde nur von 35,8% der Studienteilnehmer beantwortet. Davon hatten 34,5% Mischkost als Ernährungsform angegeben.

3.6.1. Raucherstatus

Die Studienteilnehmer wurden aufgrund ihrer Rauchgewohnheiten in drei Gruppen unterteilt: „Nie-Raucher“, „Ex-Raucher“ und „aktive Raucher“. 2 Studienteilnehmer haben keine Angabe gemacht. 61% der Studienteilnehmer hatten nie geraucht, 30,1% hatten früher geraucht und 8,9% rauchten zum Zeitpunkt der Befragung immer noch. Insgesamt hatten 65,1% der Frauen nie geraucht. Der Anteil an Männer (51,3%), die geraucht haben oder aktuell noch rauchen, war höher als bei Frauen (34,9%). Der Unterschied zwischen Frauen und Männer ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 11. Raucherstatus der Studienteilnehmer

Raucherstatus	Gesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nie-Raucher	89	61	18	48,6	71	65,1
Ex-Raucher	44	30,1	15	40,5	29	26,6
Aktiv-Raucher	13	8,9	4	10,8	9	8,3

Innerhalb der Subtypen gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Raucherstatus. Die Mehrheit der Studienteilnehmer, sowohl in der lcSSc- (65,1%) als auch in der dcSSc-Gruppe (54,4%) haben nie geraucht.

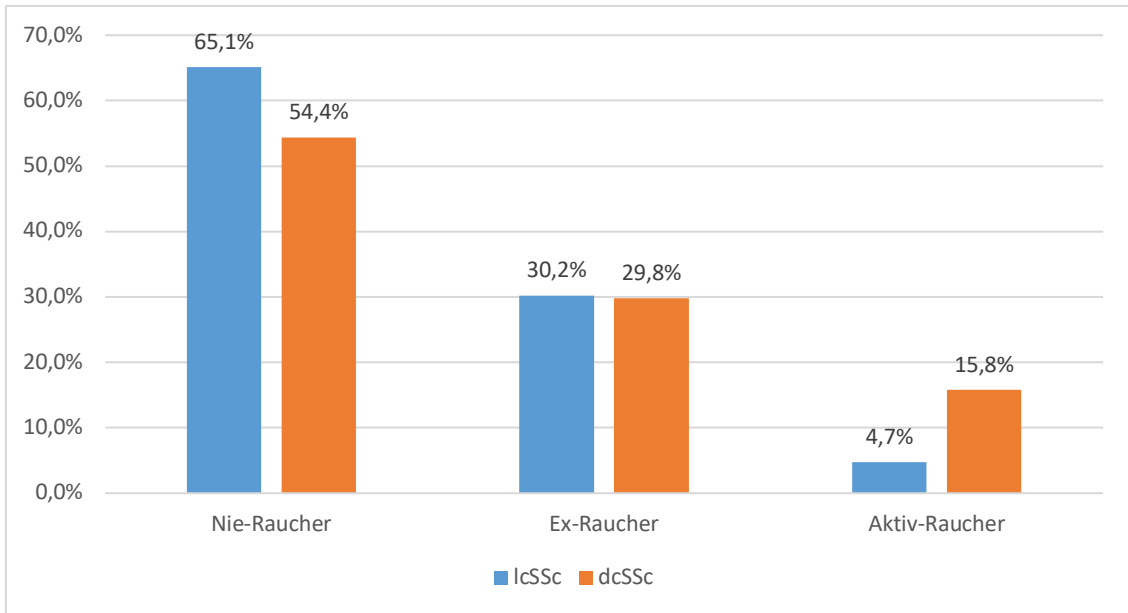


Abbildung 6. Raucherstatus IcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe

3.6.2. Alkoholkonsum

Es wurde zudem das Konsumverhalten hinsichtlich Alkohols abgefragt. Als mögliche Antwort konnte gewählt werden: nie, gelegentlich, 2-3 Drinks die Woche, 1-2 Drinks pro Tag und mehr als 2 Drinks pro Tag.

Insgesamt gaben 42,8% der Patienten an, nie Alkohol zu trinken, 44,1% gaben an gelegentlich zu trinken, 10,3% tranken 2-3mal die Woche, 2,1% 1-2mal pro Tag und 0,7% gaben an, mehr als 2mal pro Tag Alkohol zu trinken. Hinsichtlich des Alkoholkonsums gab es zwischen Männer und Frauen keine großen Divergenzen.

Tabelle 12. Alkoholkonsum der Studienteilnehmer

Alkoholkonsum	Gesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nie	62	42,8	14	37,8	48	44,4
Gelegentlich	64	44,1	17	45,9	47	43,5
2-3x/Woche	15	10,3	5	13,5	10	9,3
1-2x/tgl.	3	2,1	1	2,7	2	1,9
>2x/tgl.	1	0,7	0	0	1	0,9

Die Mehrheit der Patienten aus der lcSSc-Gruppe (46%) trank gelegentlich Alkohol. Hingegen hatten mehr als die Hälfte der Patienten aus der dcSSc-Gruppe (50,9%) nie Alkohol getrunken. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch jedoch nicht signifikant.

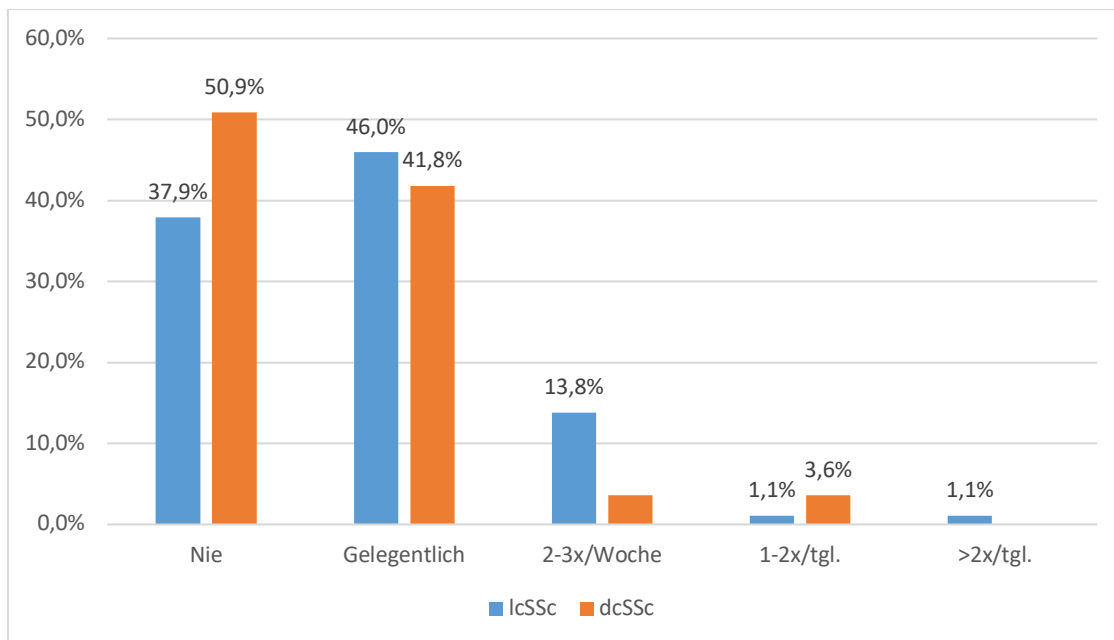


Abbildung 7. Alkoholkonsum lcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe

3.7 Gastrointestinale Beteiligung

Um die gastrointestinale Beteiligung bei den SSc-Patienten besser zu verstehen, wurde nach Beschwerden in jedem Abschnitt des Gastrointestinaltraktes gefragt.

Zur weiteren Charakterisierung der Beschwerden wurden Probleme im Alltag, sowie deren Auftreten abgefragt. Als Auswahloptionen standen die Rubriken „nie“, „fast nie“, „gelegentlich“, „ziemlich oft“ und „sehr oft“ zur Verfügung. Die Gruppe, die mit „nie“ geantwortet hat, wurde als Gruppe „nein“ bezeichnet. Der Rest wurde in die Gruppe „Ja“ eingegliedert. Innerhalb der Gruppe „ja“ wurde weiter unterteilt. Die Angaben „fast nie“ und „gelegentlich“ wurden unter der Gruppe „selten“ gefasst. Die Angaben „ziemlich oft“ und „sehr oft“ wurden als Gruppe „oft“ eingegliedert.

3.7.1. Mundtrockenheit

Mundtrockenheit wurde insgesamt von 41,9% der Studienteilnehmern berichtet. Bei einer Unterteilung nach Geschlechtern zeigte sich, dass Männer (43,2%) etwas häufiger betroffen sind als Frauen (41,4%). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 13. Mundtrockenheit im Verlauf bei Männer und Frauen

Mundtrockenheit im Verlauf	Gesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nein	79	53,4	18	48,6	61	55
Ja	62	41,9	16	43,2	46	41,4
-Verschlechtert	48	32,4	12	32,4	36	32,4
-Gleichgeblieben	13	8,8	4	10,8	9	8,1
-Verbessert	1	0,7	0	0	1	0,9
Unbeantwortet	7	4,7	3	8,2	4	3,6

Im Verlauf der Erkrankung kam es bei 32,4% zu einer Verschlechterung der Mundtrockenheit. Die Verschlechterung der Mundtrockenheit betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. 12,8% der Patienten mit Verschlechterung der Mundtrockenheit waren aktive Raucher. 51,1% tranken nie Alkohol und 38,3% tranken nur gelegentlich Alkohol. 10,4% der Betroffenen waren untergewichtig. Eine Verschlechterung der Mundtrockenheit wurde deutlich mehr von Patienten aus der dcSSc-Gruppe (45,6%) als von solchen aus der lcSSc-Gruppe (25%) berichtet (p-Wert= 0.029). Mit dem Alter steigt ebenfalls der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Mundtrockenheit. Insgesamt hatten 58,8% der Studienteilnehmer ein trockenes Gefühl beim Essen, 12,9% davon „oft“. Bedingt durch Mundtrockenheit mussten 75,7% der Studienteilnehmer während des Essens trinken, 28,4% davon „oft“. Zusätzlich dazu wurde zur Objektivierung der Mundtrockenheit eine visuelle Analogskala von 0 bis 10 dargestellt (0= keine Mundtrockenheit, 10= stärkste Mundtrockenheit). Der angegebene Mittelwert lag

bei 4,5 (\pm 5,1). Es wurde eine weitere visuelle Analogskala zur Beurteilung der Speichelmenge benutzt. Auf der Skala 0 bis 10 (0= kein Speichel, 10= normale Speichelmenge) lag der Mittelwert bei 6,9 (\pm 3,1).

Table 14. Trockenes Gefühl und Trinken beim Essen

Trockenes Gefühl beim Essen	Gesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nein	56	37,8	18	48,7	38	34,2
Ja	87	58,8	19	51,3	68	61,2
Selten	68	45,9	17	45,9	51	45,9
Oft	19	12,9	2	5,4	17	15,3
Fehlend	5	3,4	0	0	5	4,6
Trinken beim Essen						
Nein	35	23,6	8	21,7	27	24,4
Ja	112	75,7	29	78,3	83	74,7
Selten	70	47,3	16	43,2	54	48,6
Oft	42	28,4	13	35,1	29	26,1
Fehlend	1	0,7	0	0	1	0,9

3.7.2. Probleme ein belegtes Brötchen zu essen

Die Beteiligung der SSc im Mundraum verursacht bei insgesamt 59,4% der Studienteilnehmer Probleme ein belegtes Brötchen zu essen. 22,2% der Studienteilnehmer hatte das Problem „oft“. Darunter waren 78,8% Frauen, 60,6% älter als 50 Jahre und 56,3% litten unter dcSSc. 3% dieser Probanden waren aktive Raucher und 12,1% untergewichtig.

Table 15. Probleme ein belegtes Brötchen zu essen

Probleme ein belegtes Brötchen zu essen	Häufigkeit	Prozent
Nie	58	39,2

Ja	88	59,4
Selten	55	37,2
Oft	33	22,2
Fehlend	2	1,4

51% der männlichen Probanden und 62,2% der weiblichen Probanden hatten Probleme belegte Brötchen zu essen. Die Patienten aus der dcSSc-Gruppe waren von diesem Problem häufiger betroffen (p Wert < 0.001). Aus der Gruppe der lcSSc hatten 47,7%, aus der Gruppe dcSSc 78,9% dieses Problem. Die BMI-Verteilung der Studienteilnehmer mit diesen Beschwerden war wie folgt: 10,2% untergewichtig, 62,5% normalgewichtig, 18,2% übergewichtig und 9% adipös. Erwartungsgemäß nimmt dieses Symptom mit dem Alter zu. 6,9% der Studienteilnehmer waren in der Altersgruppe zwischen 18-30 Jahren, 33% zwischen 31-50 Jahren und 60,2% über 50 Jahre alt.

3.7.3. Vermeidung von bestimmten Speisen

Insgesamt vermieden 62,8% der Studienteilnehmer bestimmte Speisen aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden. Diese Symptomatik wurde sowohl von der Mehrheit der männlichen Probanden (56,8%) als auch von der Mehrheit der weiblichen Probanden (64,9%) berichtet. Eine überwiegende Anzahl der Probanden aus der dcSSc-Gruppen (70,2%) musste bestimmte Speisen vermeiden, aus der lcSSc-Gruppe mussten 59,1% bestimmte Speisen meiden.

Die BMI-Verteilung der Probanden stellte sich wie folgt dar: 7,5% waren untergewichtig, 63,4% normalgewichtig, 22,6% übergewichtig und 6,5% adipös. Mit zunehmendem Alter stieg ebenfalls der Anteil der Betroffenen. In der Altersgruppe zwischen 18-30 Jahre waren 5,4%, in der Altersgruppe zwischen 31-50 Jahre 28% und bei den überfünfzigjährigen 66,7% betroffen. Das Durchschnittsalter lag bei 54,6 (\pm 13) Jahren. 19,6% der Studienteilnehmer haben „oft“ angegeben. Unter dieser Kategorie waren 86,2% Frauen, 6,9% aktive Raucher, 10,3 % untergewichtig, 65,5 % älter als 50 Jahre und 51,7 % hatten dcSSc. Anschließend wurde gefragt, welche Speisearten von den

Studienteilnehmern vermieden wurden. Die Studienteilnehmer konnten die Angabe auf einem freien Feld vermerken.

Tabelle 16. Vermeidung von bestimmten Speisen

Vermeidung von bestimmten Speisen	Häufigkeit	Prozent
Nie	52	35,1
Ja	93	62,8
Selten	64	43,2
Oft	29	19,6
Fehlend	3	2,1

Die vermiedenen Speisen werden unten auf der Tabelle 17 aufgelistet. Zusammenfassend wurden Speisen mit folgenden Eigenschaften von den Studienteilnehmern vermieden: größere Stücke, saure-, scharfe, trockene, zähe, fettige, schwer verdaulich und süße Speisen.

Tabelle 17. Die vermiedenen Speisen

Große Stücke	Kohlenhydrate
Eingelegtes Gemüse	Nudeln
Obst	Hirse
Säfte	Körner
Tomaten	Reis
Orange	Weizen
Salatdressing	Linsen
Essiggurke	Süße Speisen
Apfel	Zucker
Frittierte Speisen	Schokolade
Pommes	Süßigkeiten
Naturjoghurt	Kohlensäurehaltige Getränke
Käse	Alkohol

Trockene Speisen	Milch
Chips	Kohlarten
Kekse	Paprika
Brötchen	Rohes Gemüse
Scharfe Speisen	Salzige Speisen
Fleisch	Glutenhaltige Speisen
Burger	Harte Speisen
Schnitzel	Zähes Fleisch
Steak	Schwer verdauliche Speisen
Wurst	

3.7.4. Unterbrechen des Essvorgangs

Mehr als die Hälfte (52,7%) der Studienteilnehmer mussten den Essvorgang unterbrechen und langsamer essen, 7,4% davon „oft“. Dieses Problem trat vermehrt bei weiblichen Probanden auf (p-Wert= 0.016). Mehr als die Hälfte der weiblichen Probanden (57,7%) mussten Ihren Essvorgang unterbrechen bzw. langsamer essen. Dagegen hatte nur 37,8% der männlichen Probanden das Problem. Die Beschwerden waren öfter bei der dcSSc-Gruppe (61,4%) als bei der lcSSc-Gruppe (47,7%) berichtet worden. 7,9% der Probanden mit dem obengenannten Problem waren untergewichtig, 64,1% normalgewichtig, 19,2% übergewichtig und 9% adipös. Die Altersverteilung war wie folgt: 7,7% waren zwischen 18-30 Jahre, 28,3% zwischen 31-50 Jahre und 64% über 50 Jahre alt. Deren Durchschnittsalter lag bei 54,8 (\pm 13,9) Jahren. Unter den 7,4% der Studienteilnehmer, die die Beschwerden mit „oft“ angaben, waren 91,7% Frauen, davon 8,3% aktive Raucher, 16,7% untergewichtig, 50% älter als 50 Jahre.

Tabelle 18. Unterbrechen des Essvorgangs

Unterbrechen des Essvorgangs	Häufigkeit	Prozent
Nie	66	44,6
Ja	78	52,7

Selten	67	45,3
Oft	11	7,4
Fehlend	4	2,7

3.7.5. Nächtliches Aufwachen mit Regurgitation bis hin zu Erstickungsgefühl

Ein Viertel der Studienteilnehmer erwachte in der Nacht aufgrund von Reflux/Regurgitations-Beschwerden bis hin zu Erstickungsanfällen. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern war identisch: 24,3% sowohl der männlichen als auch der weiblichen Probanden waren von der Symptomatik betroffen. Dieses Problem betrifft vor allem Patienten aus der dcSSc-Gruppe (dcSSc : lcSSc =28,1% : 21,6%. p-Wert= 0.02). Die BMI-Verteilung der Betroffenen stellte sich wie folgt dar: 8,1% untergewichtig, 59,5% normalgewichtig, 21,6% übergewichtig und 8,1% adipös. Mit zunehmendem Alter stieg ebenfalls die Anzahl der Probanden mit diesen Beschwerden: 8,1% waren zwischen 18-30 Jahre, 29,7% zwischen 31-50 Jahre und 59,5% über 50 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 54,3 (\pm 13,7) Jahren. Insgesamt hatten 2% der Probanden das Problem als „oft“ auftretend angegeben. Betroffen waren ausschließlich Männer. 33,3% waren untergewichtig und 66,7% älter als 50 Jahre. Alle dieser Probanden hatten nie geraucht oder Alkohol getrunken. Zwei Drittel (66,7%) der Patienten kamen aus der dcSSc-Gruppe.

Tabelle 19. Nächtliches Aufwachen

Nächtliches Aufwachen	Häufigkeit	Prozent
Nie	107	72,3
Ja	37	25
Selten	34	23
Oft	3	2
Fehlend	4	2,7

3.7.6. Reflux („Brennendes Gefühl, das vom Bauch oder der Brust bis zum Hals aufsteigt“)

Die Mehrheit der Studienteilnehmer (71,6%) berichtete über Reflux-Probleme. Die Mehrheit sowohl der männlichen Probanden (67,6%) als auch der weiblichen Probanden (73%) hatten diese Beschwerden. Insgesamt berichteten 68,2% der Patienten aus der lcSSc-Gruppe und 75,4% der Patienten aus der dcSSc-Gruppe die obengenannten Beschwerden zu haben. Das Durchschnittsalter der betroffenen Studienteilnehmer lag bei 52 ($\pm 13,8$) Jahren. Davon waren 4,7% der Probanden aus der Altersgruppe zwischen 18-30 Jahre, 24,5% aus der Gruppe der 31-50-Jährigen und die Mehrheit der Probanden (58,5%) war über 50 Jahre alt.

Tabelle 20. Reflux (Brennendes Gefühl)

Reflux (Brennendes Gefühl)	Häufigkeit	Prozent
Nie	35	23,6
Ja	106	71,6
Selten	73	49,3
Oft	33	22,3
Fehlend	7	4,8

Insgesamt hatten 22,3% der Probanden die Beschwerden als „oft“ angegeben. In dieser Gruppe waren 69,9% Frauen, 12,5% „aktive Raucher“, 65,5% älter als 50 Jahre und 63,6% hatten lcSSc. Die BMI-Verteilung stellte sich wie folgt dar: 10,3% untergewichtig, 58,6% normalgewichtig, 24,2% übergewichtig und 6,9% adipös.

3.7.7. Regurgitation („Zurückkommen von Essen oder Säure in Nase oder Mund“)

Die obengenannten Beschwerden wurden von 59,5% der Studienteilnehmer berichtet. Es gab keine großen Divergenzen zwischen den beiden Geschlechtern (Männer : Frauen = 56,8 : 60,4%). Probanden aus der dcSSc-Gruppe klagten

vermehrt über diese Beschwerden als Probanden aus der lcSSc-Gruppe (lcSSc : dcSSc = 59% : 61,4%). Der Unterschied zwischen der lcSSc- und der dcSSc-Gruppe war statistisch signifikant (p-Wert= 0.04). Mehr als die Hälfte der Probanden (60%) mit den Beschwerden war normalgewichtig, 23,9% war übergewichtig, 9,1% adipös und 6,8% untergewichtig. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 52,8 (± 14) Jahren. Mit zunehmendem Alter stieg ebenfalls der Anteil der Probanden mit den Beschwerden. 64,8% der Studienteilnehmer war über 50 Jahre, 26,1% zwischen 31-50 Jahre und 9,1% zwischen 18-30 Jahre alt.

Tabelle 21. Regurgitation (Zurückkommen von Essen oder Säure)

Regurgitation (Zurückkommen von Essen oder Säure)	Häufigkeit	Prozent
Nie	55	37,1
Ja	88	59,5
Selten	76	51,4
Oft	12	8,1
Fehlend	5	3,4

8,1% der Probanden hatten sehr „oft“ das Problem. Darunter waren 83,3% Frauen und 33,3% aktive Raucher. 75% der Probanden waren normalgewichtig, 25% übergewichtig und 83,3% waren über 50 Jahre. Obwohl die Probanden aus der dcSSc-Gruppe statistisch signifikant vermehrt über die Beschwerden klagten, kam jedoch der größere Anteil der Probanden, die „oft“ bezüglich dieser Beschwerden angaben, aus der lcSSc-Gruppe (58,3%).

3.7.8. Schluckschwierigkeiten

Insgesamt hatten 68,2% der Studienteilnehmer Schluckschwierigkeiten. Die weiblichen Probanden klagten vermehrt über diese Beschwerden (Männer 64,9% : Frauen 69,4%). Innerhalb der dcSSc-Gruppe gaben 75,4% der Probanden

diese Beschwerden an. Hingegen gaben innerhalb der lcSSc-Gruppe 63,6% der Probanden diese Beschwerden an. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer mit Schluckschwierigkeiten lag bei 52,8 ($\pm 13,8$) Jahren. 8,9% der Probanden waren zwischen 18-30 Jahren, 28,7% zwischen 31-50 Jahren und 62,4% waren über 50 Jahre alt. Ferner wurden die Studienteilnehmer mit Schluckschwierigkeiten anhand ihres BMI untersucht. Hier zeigte sich, dass die Beschwerden unabhängig von dem BMI vorkommen. Die Mehrheit (62,4%) war normalgewichtig, 19,8% waren übergewichtig, 8,9% waren untergewichtig und 8,9% waren adipös.

Tabelle 22. Schluckschwierigkeiten

Schluckschwierigkeiten	Häufigkeit	Prozent
Nie	45	30,4
Ja	101	68,2
Selten	79	53,4
Oft	22	14,8
Fehlend	2	1,4

Insgesamt hatten 14,8% der Probanden „oft“ Schluckschwierigkeiten. Davon waren deutlich mehr Frauen (77,3%) als Männer (22,7%) betroffen. Unter den Probanden waren 9,5% aktive Raucher, 63,6% über fünfzig Jahre alt und 63,6% hatten dcSSc. Die BMI-Verteilung war wie folgt: 59,4% waren normalgewichtig, 18,9% übergewichtig, 8,4% adipös und 8,4% untergewichtig.

3.7.9. Appetitsänderung

Im Verlauf der Erkrankung verspürten 65,5% der Studienteilnehmer keine Appetitveränderungen. 20,9% berichteten von vermindertem Appetit.

Tabelle 23. Appetitsänderung

Appetitsänderung	Häufigkeit	Prozent
Gleich	97	65,5

Verstärkt	10	6,8
Vermindert	31	20,9
Fehlend	10	6,8

Ferner wurden die Probanden mit vermindertem Appetit genauer analysiert. Davon waren 80,6% Frauen und 6,5% aktive Raucher. Die BMI-Verteilung ergab folgendes Bild: 12,9% untergewichtig, 67,7% normalgewichtig, 16,1% übergewichtig, 3,2% adipös. Die Appetitsverminderung trat vermehrt in der dcSSc-Gruppe auf (dcSSc : lcSSc= 37,7% : 13,3%). Der Unterschied zwischen den beiden Subtypen war statistisch signifikant (p-Wert < 0.001). Mit zunehmendem Alter stieg auch der Anteil an Probanden mit vermindertem Appetit. In der Altersgruppe zwischen 18-30 Jahren war es 19,4%. In der Altersgruppe zwischen 31-50 Jahren war es 32,3% und bei den über fünfzigjährigen trat die Symptomatik bei 48,4% der Probanden auf. Hier war der Unterschied statistisch signifikant (p-Wert= 0.002). 16,1% der Probanden mit vermindertem Appetit hatten zusätzlich „oft“ Dysphagie, 25,8% „oft“ Sodbrennen und 6,5% „oft“ Reflux angegeben. Die Mehrheit der Probanden mit vermindertem Appetit hatte im Verlauf der Erkrankung erwartungsgemäß abgenommen (77,4%). Dies war ebenfalls statistisch signifikant (p-Wert <0.001). 41,9% der Probanden mit vermindertem Appetit hatten bestimmten Speisen vermieden und 41,9% davon hatten ebenfalls Probleme beim Brötchen essen (p-Wert jeweils <0.001). 22,6% der Probanden mit vermindertem Appetit mussten den Essvorgang unterbrechen. 3,2% wachten in der Nacht mit Erstickungsgefühl auf.

3.7.10. Gewichtsänderung

In der gesamten Kohorte hatten nur 39,2% der Studienteilnehmer keine Gewichtsänderung über die Erkrankungsdauer angegeben. 3,4% der Studienteilnehmer machten keine Angabe. 18,9% der Studienteilnehmer gaben an, zugenommen und 38,5% gaben an abgenommen zu haben.

Tabelle 24. Gewichtsänderung

Gewichtsänderung	Häufigkeit	Prozent
Gleich	58	39,2
Zugenommen	28	18,9
Abgenommen	57	38,5
Fehlend	5	3,4

Frauen klagten vermehrt über Gewichtsabnahme (70,2%). Mehr als die Hälfte der Probanden mit Gewichtsabnahme war über 50 Jahre alt und 10,5% waren aktive Raucher. Patienten innerhalb der dcSSc-Gruppe waren statistisch signifikant häufiger von Gewichtsabnahme betroffen als Patienten der lcSSc-Gruppe (dcSSc : lcSSc= 63,6% : 23,5%) (p-Wert <0.001). Die BMI-Verteilung von den Probanden mit Gewichtsabnahme stellte sich wie folgt dar: 14% untergewichtig, 70,2% normalgewichtig, 12,3% übergewichtig, 3,5% adipös (p-Wert= 0.022). Die Patienten mit Gewichtsabnahme klagten zusätzlich darüber, in der Nacht mit Erstickungsgefühl aufwachen zu müssen (3,5%), den Essvorgang zu unterbrechen (15,8%) und bestimmte Speisen zu vermeiden (29,8%). Ein Drittel der von Gewichtsabnahme betroffenen Probanden (33,3%) hatte zudem Probleme belegte Brötchen zu essen. Diesbezüglich zeigte sich eine klare statistische Signifikanz (p-Wert <0.001). Unter den Probanden mit Gewichtsabnahme klagten im Verlauf zusätzlich 8,8% „oft“ über Reflux, 17,5% „oft“ über Sodbrennen und 22,8% „oft“ Dysphagie.

3.7.11. Beeinträchtigung durch gastrointestinale Beschwerden

Um die Beeinträchtigung durch gastrointestinale Beschwerden greifbar darzustellen, wurden die Probanden gebeten, ihre diesbezüglichen Beschwerden auf einer visuellen Analogskala in einer Spanne von 0 bis 10 anzugeben (0= keine Probleme, 10= sehr starke Beeinträchtigung). Eine Auswertung der Angabe ergab einen Mittelwert von 2,8 ($\pm 3,2$). Ferner wurden die Probanden, die höhere Scores angaben, genauer untersucht. Insgesamt hatten 10,8% (N=16)

der Studienteilnehmer eine Beeinträchtigungsskala von 8-10 angegeben. Diese Probanden waren alle weiblich. 75% litten unter lcSSc und 25% unter dcSSc. 6,3% waren „aktive Raucher“, 12,5% tranken „öfter“ Alkohol und 6,3% waren adipös. 75,1% der Probanden hatten Schluckschwierigkeiten und 93,8% hatten Reflux Beschwerden. 93,8% hatten ein brennendes Gefühl in der Brust angegeben und mehr als die Hälfte (62,5%) hatten es „oft“. 87,5% mussten bestimmten Speisen vermeiden und 75% hatten Probleme beim Verzehr belegter Brötchen. 87,6% mussten den Essvorgang unterbrechen und langsamer essen. Die Hälfte berichtete über nächtliches Aufwachen mit Erstickungsgefühl. Im Verlauf hatten 31,3% Gewichtsverlust und 31,3% verminderten Appetit.

3.7.2. Schmerzen durch gastrointestinale Beschwerden

Das gleiche Verfahren wurde angewendet, um die durch gastrointestinale Beschwerden verursachten Schmerzen zu analysieren. Auch hier wurden die Probanden gebeten, ihre Beschwerden auf einer visuellen Analogskala mit einer Spanne von 0 bis 10 anzugeben (0= keine Schmerzen, 10= sehr starke Schmerzen). Hier lag der Mittelwert bei 2,6 ($\pm 3,1$). Insgesamt hatten 9,5% (N=14) der Studienteilnehmer eine Schmerzskala von 8-10 angegeben. Alle hatten ein brennendes Gefühl in der Brust. 85,7% dieser Probanden waren Frauen. 71,4% litten unter lcSSc und 28,6% unter dcSSc. 7,1 % waren „aktive Raucher“, 28,6% tranken „öfter“ Alkohol und 14,3% waren adipös. 92,8% der Probanden hatten Schluckschwierigkeiten und 85,7% Reflux Beschwerden. Jeweils 78,6% mussten bestimmte Speisen vermeiden, den Essvorgang unterbrechen und hatten Problem beim Verzehr belegter Brötchen. 35,7% berichteten über nächtliches Aufwachen mit Erstickungsgefühl. Im Verlauf hatten 28,6% einen Gewichtsverlust und 21,4% verminderten Appetit.

3.8 Vorliegen weiterer Verdauungsprobleme

Es wurde nach dem Vorliegen weiterer Symptome wie Durchfall, Verstopfung, Durchfall und Verstopfung im Wechsel sowie Stuhlinkontinenz gefragt.

Tabelle 25. Verdauungsproblem

Verdauungsprobleme	Häufigkeit	Prozent
keine	50	33,8
Durchfall	14	9,5
Verstopfung	13	8,8
Durchfall und Verstopfung	21	14,2
Stuhlinkontinenz	1	0,7
Fehlende Angabe	49	33,1

9,5% der Probanden berichteten über *Durchfall*. Davon waren 64% Frauen und 35,7% Männer. 57,1% litten unter dcSSc und 42,9% unter lcSSc. ACA konnte bei 14,3% und ScI70-AK bei 42,9% nachgewiesen werden. Alle diese Probanden hatten zusätzlich ösophageale Beschwerden. 14,3% waren „aktive Raucher“ und 21,4% „Ex-Raucher“. 28,5% tranken mindestens einmal pro Tag Alkohol. 7,1% waren untergewichtig und 35,7% hatten im Verlauf Gewichtsverlust und 28,6% verminderten Appetit.

Verstopfung wurde von 8,8% der Probanden angegeben. Davon waren 92,3% Frauen und 7,7% Männer. Die Mehrheit (92,3%) der Probanden klagte zusätzlich über ösophageale Beschwerden. Die Probanden kamen meistens aus der lcSSc Gruppe (lcSSc= 69,2% : dcSSc 30,8%). 15,4% waren ACA positiv und ScI70-AK konnte bei 53,8% nachgewiesen werden. Unter den Probanden waren 15,4% „aktive Raucher“ und 38,5% „Ex-Raucher“. Alle Probanden tranken nur „selten“ Alkohol. Keine der Probanden war untergewichtig. Insgesamt berichteten 30,8% über Gewichtsverlust im Verlauf und 23,1% über verminderten Appetit

Wechselnde Symptomatik mit *Durchfall und Verstopfung* wurde von 14,2% der Probanden berichtet. Davon waren 85,7% Frauen und 14,3% Männer. 95,2% berichteten zusätzlich über Vorliegen ösophagealer Beschwerden. 61,9% litten unter lcSSc und 38,1% unter dcSSc. ACA war bei 42,9% und ScI70-AK bei 47,6% nachweisbar. Unter diesen Probanden waren 14,3% „aktive Raucher“ und 28,6% „Ex-Raucher“. Alle tranken nur „selten“ Alkohol und 14,3% waren untergewichtig.

Gewichtsverlust wurde von 42,9% und verminderte Appetit von 38,1% der Probanden berichtet.

Stuhlinkontinenz wurde nur von einer Studienteilnehmerin berichtet. Sie klagte zusätzlich über ösophageale Beschwerden. Sie hatte nie geraucht und trank nur „selten“ Alkohol. Sie kam aus der lcSSc-Gruppe mit positiven ACA.

3.9 Gastrointestinale Beschwerden nach Subtypen und Geschlecht

Die beiden nachfolgenden Abbildungen zeigen die gastrointestinalen Beschwerden nach Subtypen und Geschlechtern auf. In einer Gesamtschau der Befunde klagten die Patienten aus der dcSSc-Gruppe öfter über gastrointestinale Symptome.

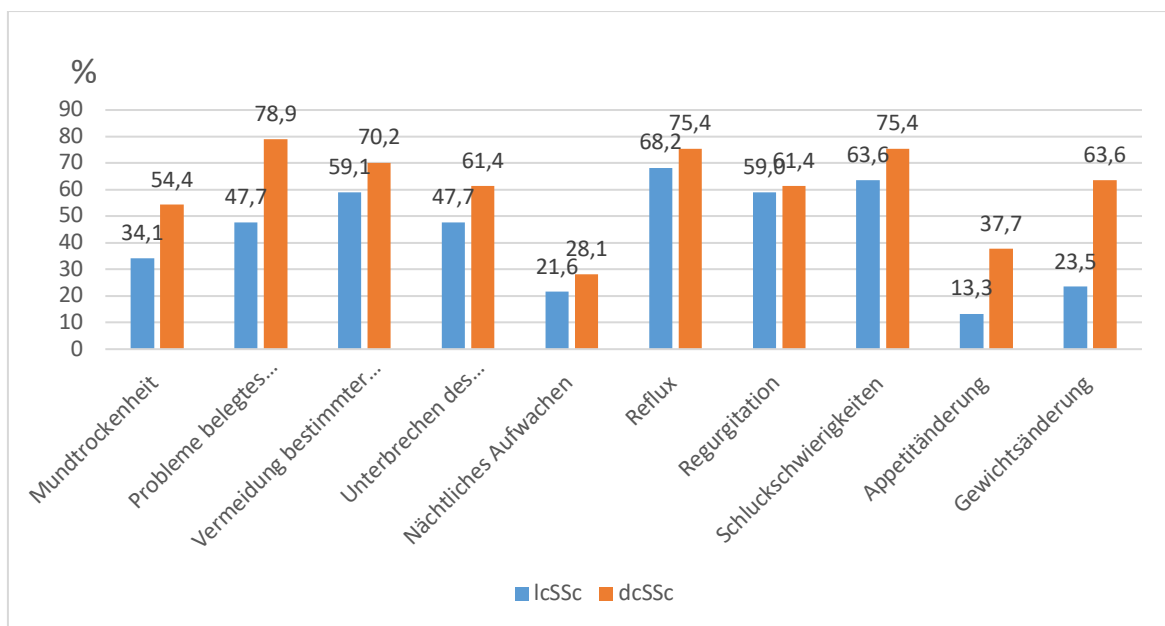


Abbildung 8. Gastrointestinale Beschwerden innerhalb lcSSc- im Vergleich zur dcSSc-Gruppe

Aus der nächsten Abbildung wird zudem ersichtlich, dass Frauen mehr über gastrointestinale Beschwerden klagten. Allerdings bezieht sich diese Feststellung nicht auf das Vorliegen von Mundtrockenheit und nächtlichem Aufwachen mit Regurgitation bis hin zum Erstickungsgefühl. Mundtrockenheit

wurde vermehrt von den männlichen Probanden berichtet. Nächtliches Aufwachen wurde mit identischer Häufigkeit von beiden Geschlechtern angegeben.

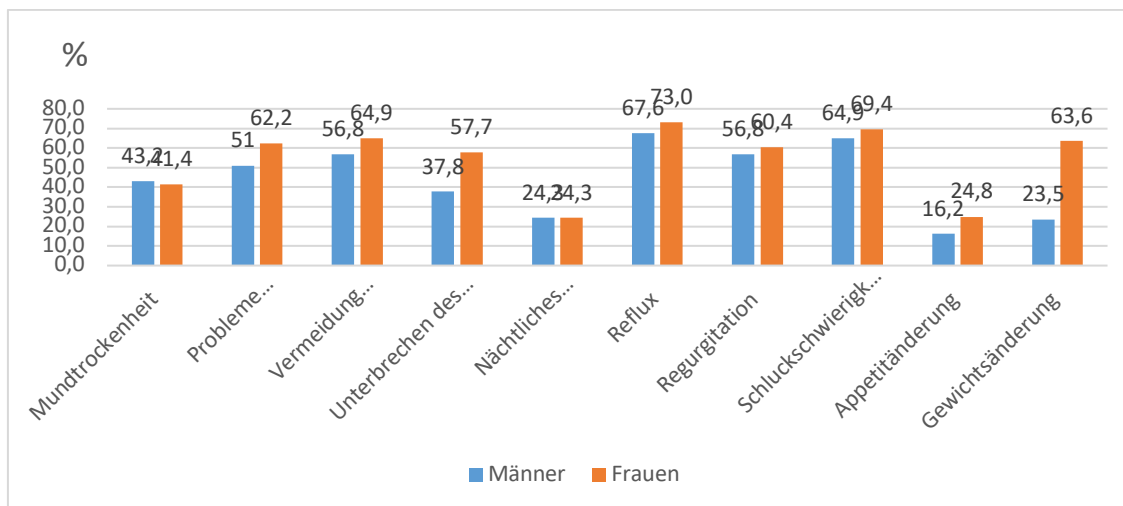


Abbildung 9. Gastrointestinale Beschwerden bei Männern im Vergleich zu Frauen

3.10 Score-System

Die maximal zu erreichende Punktzahl hinsichtlich des Schweregrades der gastrointestinalen Symptome lag bei 46. Die Punktespanne bewegte sich zwischen 0 bis 33. Der Mittelwert lag bei $13,3 \pm 8,9$ Standardabweichung.

Tabelle 26. Score-System

Score	Anzahl Probanden	Prozent (%)
0-10	63	42,6
11-20	45	30,4
21-30	38	25,7
>30	2	1,3

Zur weiteren statistischen Analyse wurden die beiden Probanden mit Punktzahlangebe größer als 30, zusammen mit Probanden, die Punktzahlen zwischen 21-30 angaben, zusammengefasst. Es wurde dementsprechend eine Einteilung in die drei nachfolgenden Gruppen: 0-10, 11-20 und >20 vorgenommen.

3.10.1. Score-Gruppe 0-10

Insgesamt hatten 42,6% der Probanden Scores zwischen 0-10 angegeben. 71,4% waren Frauen und 28,6% Männer. Mehr als zwei Drittel der Probanden (70,5%) litten unter lcSSc und 29,5% unter dcSSc. 23,8% waren ACA positiv und 41,3% ScI70-AK positiv. 73% der Probanden berichteten über ösophageale Beschwerden. 4,8% waren untergewichtig. 8% der Probanden gaben mindestens 5 Punkte auf der visuellen Analogskala hinsichtlich der Beeinträchtigung im Alltag an.

3.10.2. Score Gruppe 11-20

Knapp ein Drittel (30,4%) der Probanden gaben Werte zwischen 11-20 an. Davon waren 71,1% Frauen und 28,9% Männer. 63,6% litten unter lcSSc und 36,4% unter dcSSc. ACA waren bei 33,3% und ScI70-AK bei 48,9% zu finden. Alle der Probanden hatten ösophageale Beschwerden. 6,7% waren untergewichtig. Ein Fünftel (20%) der Probanden gab mindestens 5 Punkte auf der visuellen Analogskala hinsichtlich der Beeinträchtigung im Alltag an.

3.10.3. Score Gruppe >20

Insgesamt hatten 27% (N=40) der Probanden Scores von mehr als 20 angegeben. Davon waren 85% Frauen und 15% Männer. 10% der Probanden waren untergewichtig. Alle klagten über ösophageale Beschwerden und bei 57,5% wurde eine gastrointestinale Beteiligung diagnostiziert. Mehr Probanden litten unter dcSSc als lcSSc (dcSSc=57,5% : lcSSc=42,5%). ACA waren bei 17,5% und ScI70-AK bei 57,5% nachweisbar. 42,5% der Probanden gaben mindestens 5 Punkte auf der visuellen Analogskala hinsichtlich der Beeinträchtigung im Alltag an.

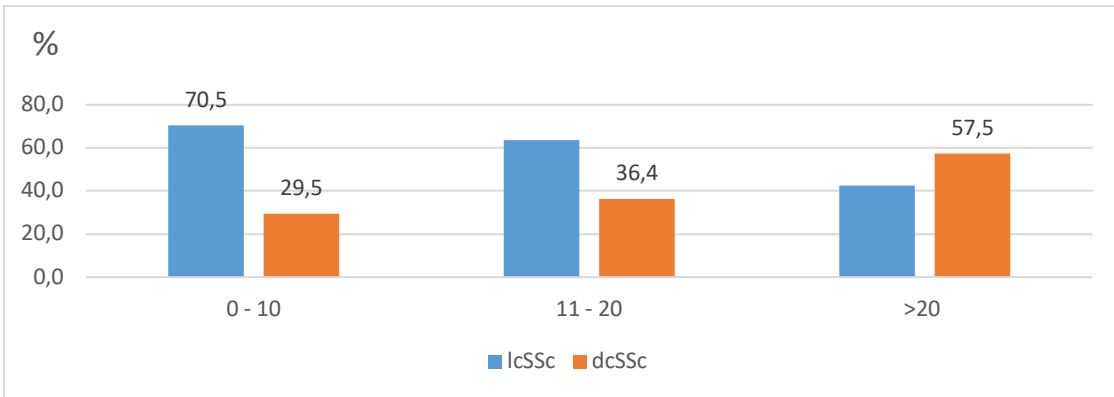


Abbildung 10. Subtypen-Verteilung innerhalb der Score-Gruppe

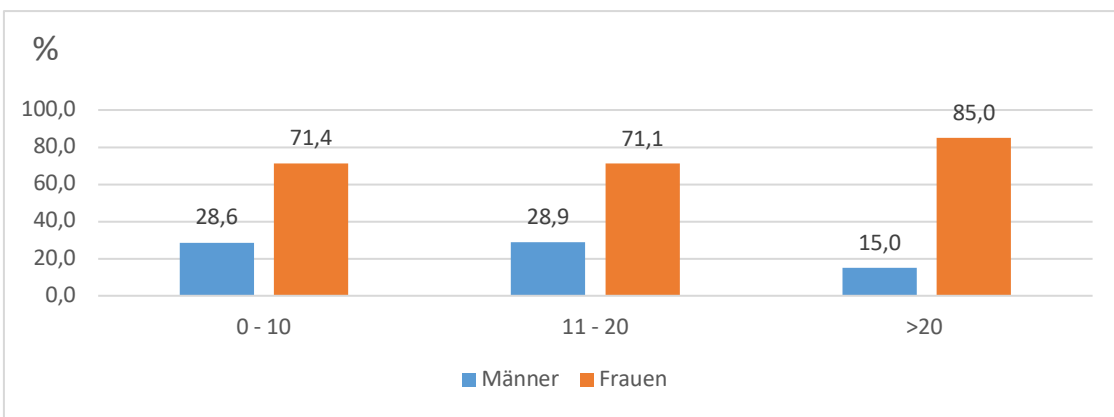


Abbildung 11. Geschlecht-Verteilung innerhalb der Score-Gruppe

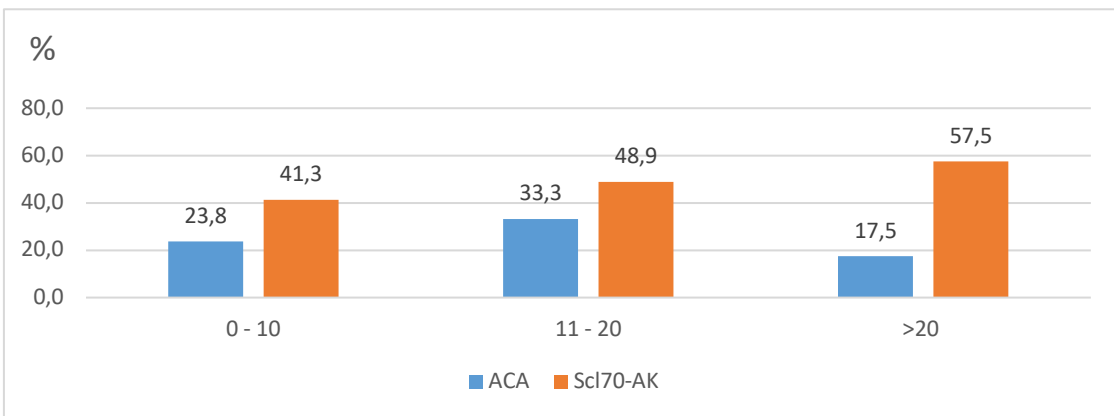


Abbildung 12. Antikörper-Verteilung innerhalb der Score-Gruppe

Das Maß der Beeinträchtigung durch gastrointestinale Beschwerden auf einer visuellen Analogskala korreliert signifikant mit dem Beschwerde-Score ($R_s=0.597$, $p<0.001$, $n=100$). Dabei handelt es sich nach *Cohen* um einen starken Effekt.

3.11 Verordnete Medikamente

Aus den letzten Arztbriefen wurde die medikamentöse Therapie innerhalb der letzten 12 Monate analysiert. Die am häufigsten eingenommenen Medikamente kamen mit 54,7% aus der PPI-Gruppe. Die am zweithäufigsten verordneten Medikamente waren MMF mit 25%. Insgesamt nahmen 24,3% der Studienteilnehmer Acetylsalicylsäure (ASS) ein. Glucokortikosteroide standen bei 22,3% der Studienteilnehmer auf der Medikamentenliste. 19,6% nahmen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) entweder in regelmäßiger Einnahme, oder bei Bedarf. Calcium-Antagonisten wurde von 20,9% der Studienteilnehmern eingenommen. ACE-Hemmer von 18,2%, Angiotensin-1-Blocker (AT-1-Blocker) und Betablocker von 10%. ERA wurde von einem Fünftel der Studienteilnehmer eingenommen und PDE-5 Hemmer bei 10%. MTX wurde von 17,6% der Studienteilnehmern eingenommen. Ca. 10% der Studienteilnehmer nahmen Hydroxychloroquin ein. 6% von der Studienteilnehmer waren vollantikoaguliert. Seltene eingenommene Medikamente waren MCP (4,7%), Prostacyclin-Analoga (4,1%), Azathioprin (AZA) (4%) und CYC (2,7%). Zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung nahm keiner von der Studienteilnehmer sGc Stimulator oder Nintedanib (vor der Zulassung) ein.

Tabelle 27. Eingenommene Medikamente in den letzten 12 Monaten (alphabetische Reihenfolge)

Medikamente	Gesamt		Männer		Frauen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
ACE-Hemmer	27	18,2	7	18,9	20	18
ASS	36	24,3	14	37,8	22	19,8
AT-1-Blocker	21	14,1	7	18,9	14	12,6
AZA	6	4	1	2,7	5	4,5
Betablocker	16	10,8	4	10,8	12	10,8
Calcium-Antagonisten	31	20,9	7	18,9	24	21,6
CYC	4	2,7	2	5,4	2	1,8
ERA	29	19,6	5	13,5	24	21,6
Glucokortikoide	33	22,3	9	24,3	24	21,6

Hydroxychloroquin	16	10,8	4	10,8	12	10,8
MCP	7	4,7	2	5,4	5	4,5
MMF	37	25	11	29,7	26	23,4
MTX	26	17,6	10	27	16	14,4
NSAR	29	19,6	6	16,2	23	20,7
PDE-5-Hemmer	14	9,5	4	10,8	10	9
PPI	81	54,7	24	64,9	57	51,4
Prostacyclin-Analoga	6	4,1	1	2,7	5	4,5
sGC-Stimulatoren	0	0	0	0	0	0
Voll-Antikoagulation	9	6,1	2	5,4	7	6,3

Ferner wurde innerhalb der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den gastrointestinalen Beschwerden und der Einnahme von bestimmten Medikamenten besteht. Dafür wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe (blaue Balken in Abbildung 13) nahm Medikamente ein. Die Vergleichsgruppe (orangene Balken in Abbildung 13) nahm hingegen keine Medikamente ein.

Die Patienten, die Antihypertonika aus der Gruppe ACE-Hemmer, AT-1-Blocker oder Betablocker einnahmen, klagten, im Gegensatz zu Patienten die keines dieser Medikamente einnahmen, vermehrt über gastrointestinale Beschwerden als Patienten, die keines dieser Medikamente einnahmen. Im Vergleich dazu klagten Patienten, die Calcium-Antagonisten einnahmen über weniger Beschwerden. Auch unter Einnahme von anderen Vasodilatoren wie z.B. ERA, PDE-5-Hemmer oder Prostacyclin-Analoga klagten die Patienten weniger über gastrointestinalen Beschwerden als Patienten, die keines dieser Medikamente einnahmen.

Patienten unter einer Immunsuppressiva klagten vermehrt über gastrointestinale Beschwerden als Patienten ohne Immunsuppressiva. Hier stellt die Gruppe mit AZA-Einnahme eine Ausnahme dar.

Unter Einnahme eines NSAR klagten Patienten vermehrt über gastrointestinale Beschwerden. Bei Einnahme von Glukokortikoide war das Verhältnis gegenteilig.

Die Patienten, die ASS eingenommen hatten, klagten weniger über gastrointestinale Beschwerden. Die Gruppe mit Vollantikoagulation klagte dagegen mehr über gastrointestinale Beschwerden.

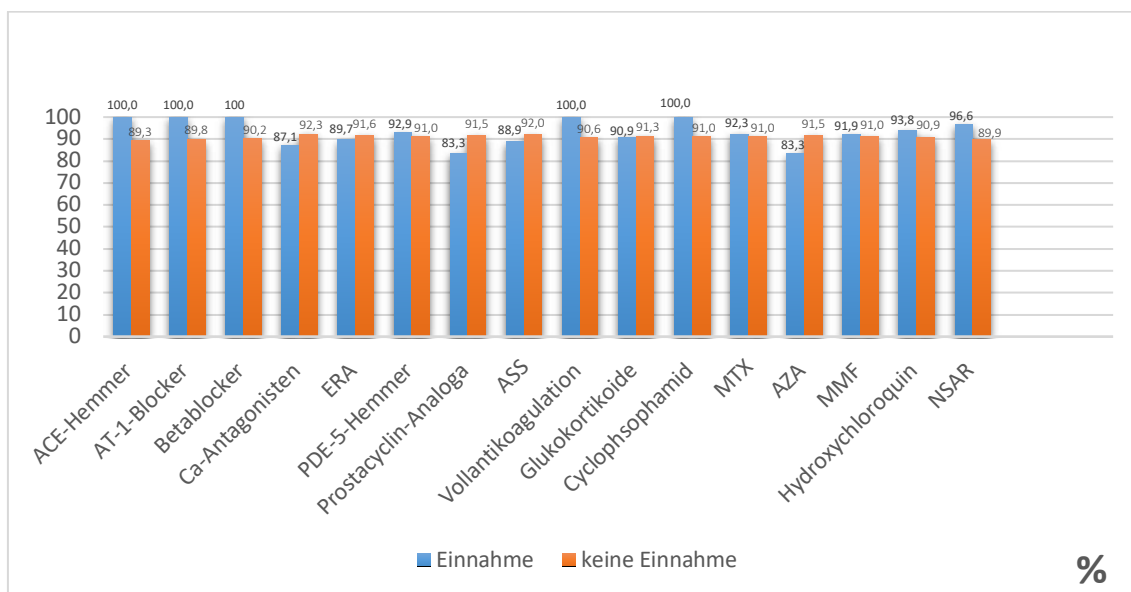


Abbildung 13. Gastrointestinalen Beschwerden unter Medikamente-Einnahme

3.12 Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden

Im weiteren Teil der Studie wurden die Maßnahmen zur Linderung der gastrointestinalen Beschwerden abgefragt. Es wurden sowohl nach medikamentösen Therapien wie PPI, MCP und H2-Blocker als auch andere gängige Therapieversuchen, beispielweise mit Schüßler-Salzen, Milch oder Antazida gefragt.

3.13.1. Protonenpumpeninhibitoren

Es wurde die Einnahme der PPI unter den Studienteilnehmern mit und ohne gastrointestinale Beschwerden verglichen. Die Probanden mit gastrointestinalen Beschwerden nahmen erwartungsgemäß häufiger PPI ein (p-Wert= 0.017). Bei

Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden wurden PPI von 57,8% der Patienten eingenommen, bei Patienten ohne gastrointestinale Beschwerden hingegen von 23,1% der Patienten eingenommen.

In weiteren Untersuchungen zeigte sich eine statistisch signifikante Häufung einer PPI-Einnahme bei Patienten mit Schluckschwierigkeiten (p-Wert= 0.032), Reflux (p-Wert= 0.003) und Regurgitation (p-Wert= 0.001). Die Häufigkeit der einzelnen Beschwerden unter PPI-Einnahme wird auf der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

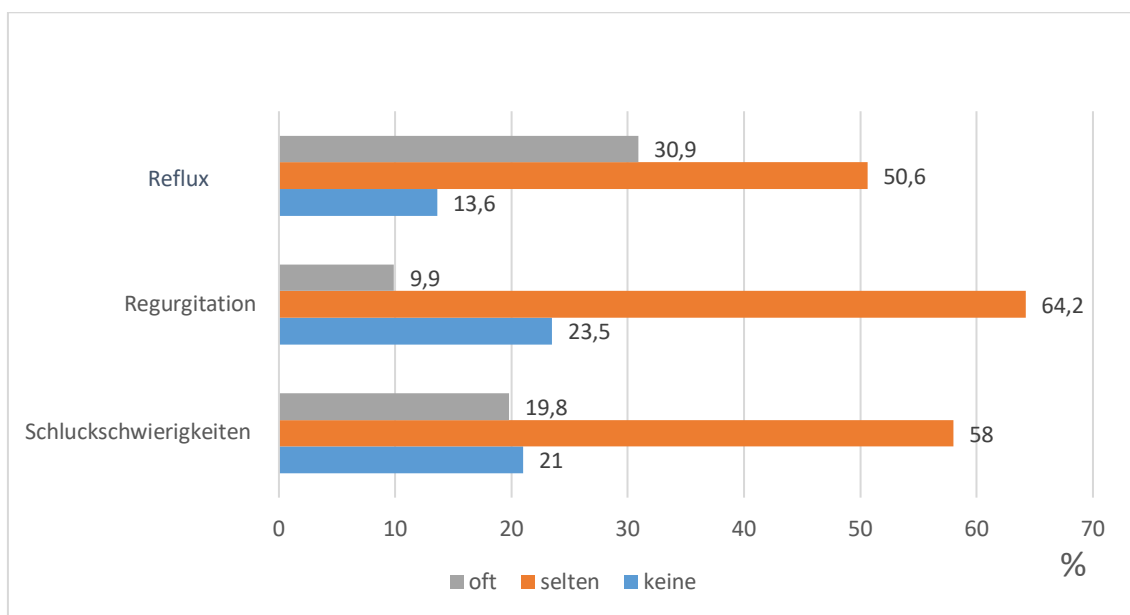


Abbildung 14. Häufigkeit einer ösophagealen Beschwerden unter PPI-Einnahme

Die Mehrheit der Patienten mit PPI-Einnahme klagten „selten“ über Schluckschwierigkeiten (58%), Regurgitation (64,2%) und Reflux-Beschwerden (50,6%). Unter PPI-Einnahme klagten jedoch 19,8% der Patienten „öfter“ über Schluckschwierigkeit, 9,9% „öfter“ über Regurgitation und 30,9% „öfter“ über Reflux.

27,3% der Patienten mit Schluckschwierigkeiten, 33,3% mit Regurgitation und 24,2% mit Reflux gaben an, „oft“ die Beschwerden zu haben, nahmen jedoch kein PPI ein. Es wurde bei diesen Patienten genauer nachgefragt, welche anderen Maßnahmen gegen gastrointestinale Beschwerden ergreifen. Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluss über die jeweiligen Angaben darüber.

Tabelle 28. Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden bei Patienten, die „oft“ angaben, allerdings keine PPI-Einnahmen

Milch	Gewisse Nahrungsmittel meiden
Säure Lebensmittel vermeiden	kleinere aber häufigere Mahlzeiten
Schüßler-Salze	nicht vor dem Liegen essen
Haferflocken	Keine kohlenensäurehaltigen Getränke
Antazida	Stark gewürzte Lebensmittel vermeiden
Ernährungsumstellung	Erhöhtes Kopfteil in Sofa/Bett
Aufrechtes Sitzen	

Im weiteren Teil mussten die Studienteilnehmer angeben, welche PPI-Präparate sie einnehmen. Es wurde eine Auswahl zwischen Pantoprazol, Omeprazol und Esomeprazol angeboten. Ein Patient hatte sowohl Omeprazol als auch Esomeprazol angegeben, sodass er für die weitere statistische Analyse in die Gruppe mit „keiner Angabe“ eingeteilt wurde.

Tabelle 29. PPI-Präparat und deren Häufigkeit

PPI-Präparat	Häufigkeit	Prozent (%)
Pantoprazol	51	63
Omeprazol	18	22,2
Esomeprazol	4	4,9
keine Angabe	8	9,9

Des Weiteren wurde analysiert, ob Zusammenhänge zwischen verschiedenen PPI-Präparaten und der Häufigkeit gastrointestinalen Beschwerden bestehen. Die Gruppe mit Omeprazol-Einnahme hatten weniger Reflux (p -Wert= 0.023) und Regurgitation (p -Wert= 0.015) im Vergleich zu der Gruppe, die Pantoprazol oder Esomeprazol eingenommen hatte. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden unter Pantoprazol- oder Esomeprazol-Einnahme.

Die tägliche Dosierung von Pantoprazol variierte wie folgt: 41,2% nahmen 20mg, 52,9%, d.h. die Mehrheit, nahmen zwischen 20 mg bis 160 mg und 2% nahmen mehr als 160 mg ein. 3,9% der Studienteilnehmer machten keine Angabe.

Die tägliche Dosierung von Omeprazol betrug bei der Mehrheit (72,2%) 20 mg. 27,8% nahmen zwischen 20mg bis 160mg ein.

50% der Studienteilnehmer nahmen Esomeprazol in tägliche Dosierung von 20mg 50% in einer täglichen Dosierung zwischen 20 bis 160mg ein.

Es wurde ferner die Einnahme der PPI in Abhängigkeit vom Beschwerde-Score untersucht. Insgesamt nahmen 31,7% innerhalb der Score-Gruppe zwischen 0-10 PPI ein, innerhalb der Score-Gruppe zwischen 11-20 waren es 64,4% und innerhalb der Score-Gruppe >20 60%. Esomeprazol wurde bei Patienten ab Beschwerde-Score von 11 eingenommen. Je ausgeprägter die Symptome d.h. höhere Beschwerde-Score desto höher war auch die Dosierung der PPI (p-Wert= 0.005).

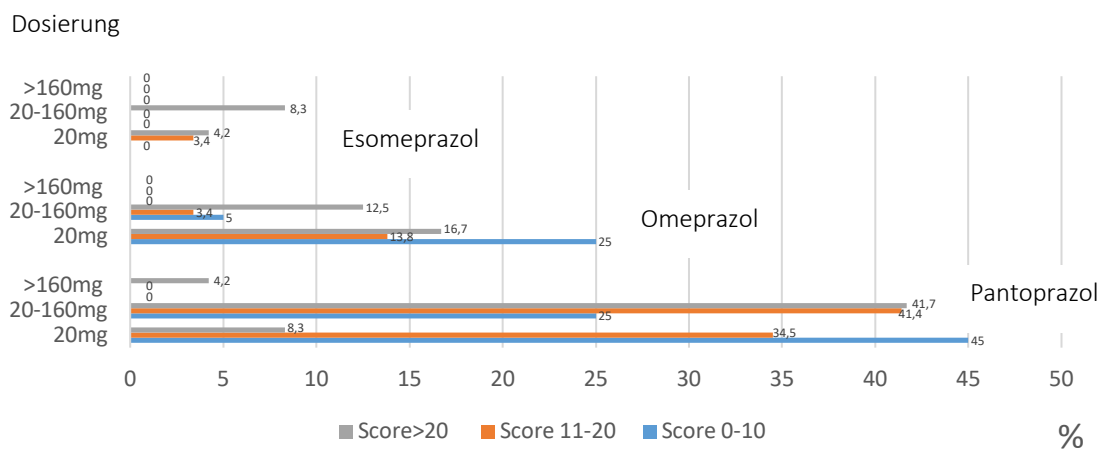


Abbildung 15. Dosierung des jeweiligen PPI-Präparats in Abhängigkeit der Beschwerde-Score

3.13.2. Metoclopramid

MCP wurde insgesamt von 4,7% der Studienteilnehmer eingenommen. Alle Patienten, die MCP einnahmen, nahmen gleichzeitig auch PPI ein. 71,4% der

Patienten mit MCP-Einnahme hatten einen Beschwerde-Score >20. Patienten, die MCP einnahmen, klagten häufiger über Mundtrockenheit (p-Wert= 0.048).

Unter MCP-Einnahme klagten die Studienteilnehmer weniger über Reflux (p-Wert=0.047), Regurgitation (p-Wert= 0.048) und Unterbrechung des Essvorgangs (p-Wert= 0.041).

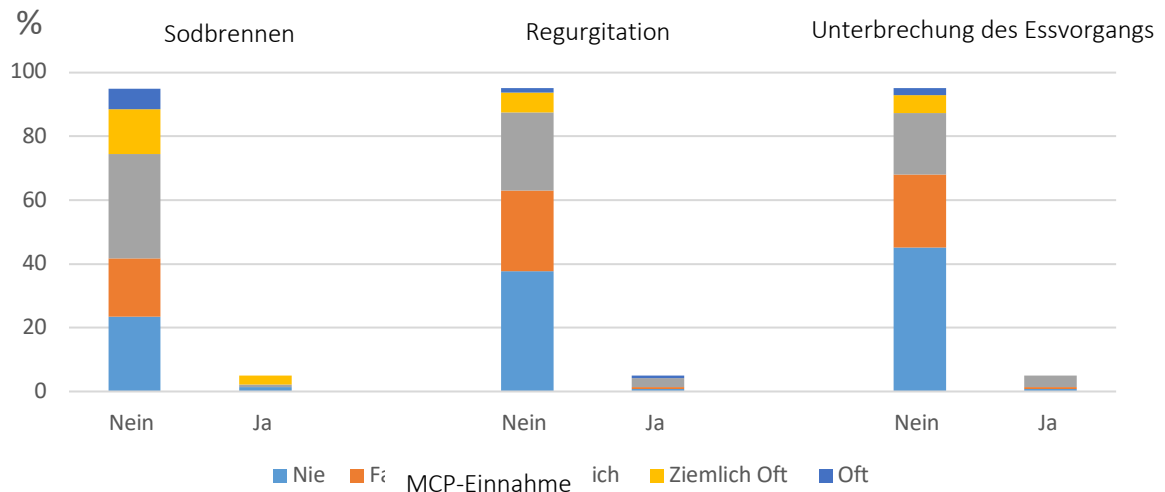


Abbildung 16. Häufigkeit der Beschwerden in Abhängigkeit von MCP-Einnahme

28,6% der Patienten berichteten unter MCP-Einnahme berichteten über Durchfall, 28,6% über Verstopfung und 14,2% über Durchfall und Verstopfung im Wechsel.

3.13.2. H2-Blocker, Schüßler-Salze, Milch und Antazida

Keiner der Befragten nahm H2-Blocker ein. Schüßler-Salzen wurden von 2,7% eingenommen und Milch benutzten 4,7%. Die Studienteilnehmer, die Schüßler-Salzen einnahmen, nahmen weder PPI noch MCP ein. Darunter hatten 50% Beschwerde-Score zwischen 0-10, 25% zwischen 11-20 und 25% >20.

57,1% der Patienten, die den Konsum von Milch als Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden angaben, nahmen gleichzeitig PPI ein. Darunter hatten 43% Beschwerde-Score >20, jeweils 28,5% Beschwerde-Score zwischen 0-10 und zwischen 11-20.

Antazida wurde insgesamt von 2,7% der Studienteilnehmer eingenommen. 50% hatten dazu zusätzlich PPI eingenommen und 25% zusätzlich MCP eingenommen. 75% der Studienteilnehmer mit Antazida-Einnahme hatten einen Beschwerde-Score von >20 und 25% Beschwerde-Score zwischen 11-20.

Die Studienteilnehmer, die alternative Therapien angewendet hatten, wurden weiter auf der Tabelle 32 charakterisiert.

Tabelle 30. Charakteristika der Patienten, die Schüßler-Salze, Milch und Antazida einnahmen

Alternative	Pat. Nummer	Beschwerde-Score	Freie Anmerkung hinsichtlich vermiedener Speise	Freie Anmerkung auf sonstige Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden
Schüßler-Salz	3	3	-	-
	53	0	-	-
	108	27	Salz, Gluten, Linsen, Milch, Körner	Richtige Diät, Aufrechtes Sitzen
	74	8	Pommes, Frittierte Speise	
	65	12	Salatdressing mit Essig, Orangen, saure und stark gewürzte Speisen	
	7	30	Fingerfood, Fette/saure/schwer verdauliche Speisen, großes und zähes Fleisch	Magengel, Brot, Haferflocken, Heilwasser
Milch	34	27	Saures und frittiertes Essen	Aufrechtsitzen
	40	5	-	-
	81	18	Trockene Lebensmittel, Schnitzel, Steak	-
	135	6		
	142	24	Hartes Brot, harte Speisen, rotes Fleisch,	Nicht flach liegen, Aufrechtsitzen

			Schweinfleisch, Rohkost, Paprika, rohes Fleisch	
Antazi da	41	25	Saure Speisen/Getränke	Weniger, aber öfter Essen
	45	21	-	-
	11	15	-	-
	33	23	Säurehaltige Lebensmittel, Zitrus, Kohlensäurehaltige Getränke, Alkohol, Essiggurken, fettige/scharfe Speise	Ernährungsumstellung, erhöhtes Kopfteil in Sofa/Bett

3.13.2. Zufriedenheit mit der Therapie

Die Patienten konnten die Zufriedenheit mit der Therapie der gastrointestinalen Beschwerden auf einer visuellen Analogskala zwischen 0 bis 10 angeben (0= Gar nicht zufrieden und 10= Sehr zufrieden). Der Mittelwert lag bei $6,8 \pm 3,6$. Der Median lag bei 8 (Q1=5-Q3=10).

Ferner wurden gezielt Patienten, die Zufriedenheit ≥ 5 angaben, genauer untersucht. 50% dieser Patienten hatten Pantoprazol in verschiedene tägliche Dosierung eingenommen (45,5% 20mg, 45,5% 20-160mg, und 9% >160mg). Omeprazol wurde bei 9% dieser Patienten, jeweils zu 50%, in täglicher Dosierung von 20mg und 20-160mg eingenommen. In weitere Analyse ergab, dass 41% dieser Patienten aus den Score-Gruppen zwischen 0-10, 31,8% zwischen 11-20 und 27,2% >20. stammten

3.13.3. Sonstige Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden

Auf freien Feldern konnten die Studienteilnehmer ihre sonstigen Maßnahmen gegen gastrointestinale Beschwerden angeben. Die Angaben waren wie folgt:

Tabelle 31. Sonstige Maßnahme gegen gastrointestinale Beschwerden

Magentee	Viel Trinken
----------	--------------

Magengel	Stilles Wasser
Prokinetika	Zwieback
Antazida	Weniger Obst
Kalte Milch	Keine Rohkost
Heilerde	Kein Zucker
Kleinere, aber häufiger Mahlzeiten	Keine Fertigprodukte
Nicht vor dem Liegen essen	Keine gebratenes/frittiertes Essen
Feine Haferflocken	Kein Kaffee
Heilwasser	Kein Alkohol
Frühes Abendessen	Keine stark gewürzten Speisen
Erhöhtes Kopfteil in Sofa/Bett und Aufrechtsitzen	Keine Schokolade
Leinsamen	Keine sauren Speisen
Weiches Brot	Keine kohlesäurehaltigen Getränke

3.13 Charakterisierung der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden

Im weiteren Teil wurden die Daten statistisch genauer analysiert. Die Charakterisierung der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden wird auf Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 32. Charakterisierung Patienten mit und ohne ösophagealen Beschwerden

Parameter	Vorhandensein gastrointestinalen Beschwerden		Signifikanz
	Ja	Nein	
Anzahl (n) /Prozent (%)	135/91,2	13/8,8	-
M:W	1:3,1	1:2,3	-
Alter (Mittelwert \pm SD) (Jahre)	52,92 \pm 14,5	58 \pm 15,3	n.s.
lcSSc (%)	58,3	84,6	n.s.
dcSSc (%)	41,7	14,4	n.s.
Score (Mittelwert \pm SD)	14,8 \pm 8,3	1,6 \pm 1,8	<0.001

Beeinträchtigung (Mittelwert ±SD)	3,1 ± 3,3	0	<0.001
Schmerzen durch gastrointestinale Beteiligung (Mittelwert ±SD)	3 ± 3,2	0	<0.001
Zufriedenheit mit der aktuellen Medikation (Mittelwert ±SD)	6,8 ± 3,4	6 ± 5,5	n.s.
ANA-Nachweis (%)	76,3	76,9	n.s.
ACA-Nachweis (%)	24,4	30,8	n.s.
Scl-70-AK-Nachweis (%)	49,6	30,8	n.s.
PmScl-Nachweis (%)	2,2	23,1	0.009
RNA-POLIII-AK-Nachweis (%)	3	7,7	n.s.
U1RNP-Nachweis (%)	2,2	0,0	n.s.
SSA-Nachweis (%)	8,1	8,3	n.s.
SSB-Nachweis (%)	1,5	0,0	n.s.
RF-Nachweis (%)	5,9	0,0	n.s.
CCP/ACPA-Nachweis (%)	2,2	0,0	n.s.
Gewichtsabnahme (%)	43,2	0	<0.001
Appetitminderung (%)	24,4	0	n.s.
Aktive Raucher (%)	9,8	0	n.s.
Alkohol mehr als 1x Drinks/tgl. (%)	2,3	7,7	0.048
Untergewicht (%)	7,4	0	n.s.
ACE-Hemmer-Einnahme (%)	20	0	n.s.
AT1-Blocker-Einnahme (%)	15,6	0	n.s.
Betablocker-Einnahme (%)	11,9	0	n.s.
Calcium-Antagonisten-Einnahme (%)	20	30,8	n.s.

ERA-Einnahme (%)	19,3	23,1	n.s.
PDE-5-Hemmer-Einnahme (%)	9,6	7,7	n.s.
Prostacyclin-Analoga-Einnahme (%)	3,7	7,7	n.s.
ASS-Einnahme (%)	23,7	30,8	n.s.
Voll-Antikoagulation-Einnahme (%)	6,7	0	n.s.
Glukokortikoid-Einnahme (%)	22,2	23,1	n.s.
Cyclophosphamid-Einnahme (%)	3	0	n.s.
MTX-Einnahme (%)	17,8	15,4	n.s.
AZA-Einnahme (%)	3,7	7,7	n.s.
MMF-Einnahme (%)	25,2	23,1	n.s.
Hydroxychloroquin-Einnahme (%)	11,1	7,7	n.s.
NSAR-Einnahme (%)	20,7	7,7	n.s.
PPI-Einnahme (%)	57,8	23,1	0.017
MCP-Einnahme (%)	5,2	0	n.s.
Schüßler-Salzen-Einnahme (%)	3	6,3	n.s.
Milch-Einnahme (%)	5,2	0	n.s.
Rennie- Einnahme (%)	0,7	0	n.s.
Talcid-Einnahme (%)	0,7	0	n.s.
Gaviscon-Einnahme (%)	1,5	0	n.s.
Vermeidung von Speisen (%)	68,2	7,7	<0.001
Mundtrockenheit (%)	46	0	0.006
Probleme belegtes Brötchen zu essen (%)	64,4	7,7	<0.001

Unterbrechung des Essvorgangs (%)	57,8	0	<0.001
Aufwachen in der Nacht (%)	26,6	0	n.s.

Gastrointestinale Symptome waren bei 135 Patienten (91,2%) vorhanden. Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden waren zu 75,6% weiblich und 24,4% männlich. Die Mehrheit der Studienteilnehmer mit gastrointestinalen Beschwerden litt unter einer IcSSc (58,3%). ACA konnte bei 24,4% und Scl-70-AK bei 49,6% der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden nachgewiesen werden. PmScl-AK kommen häufiger bei Patienten ohne gastrointestinale Beschwerden vor (p-Wert= 0.009).

Das Durchschnittsalter bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden lag bei 52,9±14 Jahren. 61,5% waren über 50 Jahre alt, 30,4% zwischen 31-50 Jahre und 8,1% zwischen 18-30 Jahre alt.

Patienten mit gastrointestinalen Symptomen nahmen häufiger an Gewicht ab (p-Wert= 0.004). Insgesamt hatten im Verlauf 43,2% der Patienten Gewichtsverlust und 20,9% weniger Appetit. Die Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden tranken weniger Alkohol als Patienten ohne gastrointestinale Beschwerden (p-Wert= 0.048).

Die Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden gaben signifikant höhere Zahlen auf der visuellen Analogskala bzgl. der Schmerzen und der Beeinträchtigung im Alltag an (p-Wert jeweils <0.001). Der Mittelwert der Schmerzen lag bei dieser Gruppe bei 3±3,3 und der Mittelwert der Beeinträchtigung im Alltag bei 3,1±3,3.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne gastrointestinale Beteiligung bzgl. des Raucherstatus und deren BMI. Insgesamt hatten 60,9% der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden nie geraucht, 29,3% hatten früher geraucht und 9,8% waren aktive Raucher. 60,7% waren normalgewichtig, 7,4% untergewichtig, 24,4% übergewichtig und 7,4% adipös

Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden vermeiden häufiger bestimmte Speisen (p-Wert <0.001), hatten Probleme ein belegtes Brötchen zu essen (p-Wert <0.001) und mussten den Essvorgang unterbrechen (p-Wert <0.001). Diese Patienten nahmen erwartungsgemäß häufiger PPI ein (p-Wert= 0.009)

Die Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden hatten einen höheren Mittelwert ($6,8 \pm 3,4$) im Vergleich zu den Patienten ohne gastrointestinale Beschwerden ($6 \pm 5,4$) bzgl. deren Zufriedenheit mit der Medikation. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Patienten mit Mundtrockenheit gaben gleichzeitig signifikant häufiger ösophageale Symptome an, wie: Dysphagie, Reflux und Regurgitation (p-Wert <0.001). Diese Patienten-Gruppe litt häufiger unter Gewichtsabnahme und Appetitminderung (p-Wert <0.001). Sie klagte zudem häufiger darüber, bestimmte Speisen vermeiden zu müssen und gaben an Probleme beim Essen von Brötchen zu haben. Ferner mussten sie häufig den Essvorgang unterbrechen (p-Wert <0.001).

Patienten mit Dysphagie klagten gleichzeitig über Reflux (p-Wert= 0.012) und Regurgitation (p-Wert <0.001). Die Patienten gaben ebenfalls häufiger an, bestimmte Speisen zu vermeiden, Probleme beim Essen von belegten Brötchen zu haben, den Essvorgang unterbrechen und nachts aufzuwachen zu müssen (p-Wert <0.001). Bei Patienten mit Dysphagie kommt RNA-POLIII-AK häufiger vor (p-Wert= 0.02).

Patienten mit Reflux-Beschwerden klagten vermehrt über die Vermeidung bestimmter Speisen (p-Wert= 0.002), Unterbrechung des Essvorgangs (p-Wert= 0.006) und nächtlichem Aufwachen (p-Wert <0.001). Die Patienten mit häufigeren Reflux-Beschwerden tranken weniger Alkohol (p-Wert= 0.045).

Patienten mit Regurgitation-Beschwerden klagten ebenfalls mehr über die Vermeidung bestimmter Speisen (p-Wert <0.001), Probleme beim Essen von belegten Brötchen (p-Wert= 0.04), Unterbrechung des Essvorgangs (p-Wert <0.001) und nächtlichem Aufwachen (p-Wert <0.001). Die Patienten aus der

Gruppe Nie-Raucher gaben häufiger Regurgitation-Beschwerden an (p-Wert= 0.01).

Das Vorhandensein ösophagealer Beschwerden korrelierter signifikant häufiger mit einer Gewichtsabnahme vor (Dysphagie mit p-Wert <0.001, Reflux mit p-Wert= 0.024, Regurgitation mit p-Wert= 0.003)

Mittels binär-logistischem Regressionsmodells werden die Zusammenhänge zwischen den Variabel weiter untersucht.

Im Vergleich zu der lcSSc-Gruppe litt die dcSSc-Gruppe 1,6-mal häufiger unter Mundtrockenheit (p-Wert= 0.01) sowie einer Verschlechterung der Mundtrockenheit im Verlauf (p-Wert= 0.029), 1,9-mal häufiger unter Dysphagie (p-Wert= 0.014), 2,3-mal häufiger unter Gewichtsänderung (p-Wert <0.001), 2,1-mal häufiger unter Appetitsänderung (p-Wert <0.001) und 2,3-mal häufiger unter Problemen beim Essen eines belegten Brötchens (p-Wert <0.001).

Tabelle 33. Binär-logistisches Regressionsmodell für Subtyp dcSSc gegenüber lcSSc

Variabel	Exp(β)	95% Konfidenzintervall	p-Werte
Trinken beim Essen	1.38	1.08-1.79	0.012
Trockenes Gefühl während des Essens	1.55	1.16-2.07	0.003
Mundtrockenheit	1.62	1.12-2.33	0.01
Dysphagie	1.94	1.14-3.3	0.014
Reflux	1.19	0.73-1.94	0.49
Regurgitation	1.25	0.72-2.2	0.43
Gewichtsänderung	2.28	1.51-2.45	<0.001
Appetitsänderung	2.1	1.37-3.21	<0.001
Vermeidung	1.30	1.01-1.69	0.046
Brötchen	2.34	1.46-3.74	<0.001
Unterbrechung des Essens	1.9	0.93-2.739	0.09
Aufwachen	1.58	0.8-3.14	1.19

Raucher	1.23	0.74-2.05	0.42
Alkohol	0.68	0.43-1.09	0.11

Weibliche Patienten sind 1,8-mal häufiger von Reflux betroffen als männlichen Patienten (p-Wert= 0.04) und mussten, aufgrund der gastrointestinalen Beschwerden, 2,3-mal häufiger den Essvorgang unterbrechen (p-Wert= 0.016).

Tabelle 34. Binär-logistisches Regressionsmodell für männliche gegenüber weiblichen Probanden

Variabel	Exp(β)	95% Konfidenzintervall	p-Werte
Trinken beim Essen	0.89	0.68-1.18	0.44
Trockenes Gefühl während des Essens	1.26	0.89-1.76	0.18
Mundtrockenheit	0.98	0.65-1.47	0.92
Dysphagie	1.2	0.68-2.13	0.53
Reflux	1.82	1.03-3.21	0.04
Regurgitation	1.24	0.67-2.31	0.49
Gewichtsänderung	1.46	0.47-4.57	0.51
Appetitsänderung	1.2	0.75-1.92	0.45
Vermeidung	1.54	0.90-2.63	0.11
Brötchen	1.33	0.81-2.18	0.27
Unterbrechung des Essens	2.26	1.16-4.41	0.016
Aufwachen	1.07	0.64-1.75	0.81
Raucher	0.54	0.31-0.23	0.026
Alkohol	0.86	0.54-1.36	0.51

Patienten mit nachweisbarem ANA klagten 1,7-mal häufiger über Mundtrockenheit (p-Wert= 0.023).

Tabelle 35. Binär-logistisches Regressionsmodell für ANA positiv gegenüber ANA negativ

Variabel	Exp(β)	95% Konfidenzintervall	p-Werte
Trinken beim Essen	0.96	0.73-1.27	0.77
Trockenes Gefühl während des Essens	1.35	0.94-1.92	0.10
Mundtrockenheit	1.73	1.08-2.78	0.023
Dysphagie	0.89	0.49-1.59	0.68
Reflux	1.24	0.7-2.19	0.46
Regurgitation	0.86	0.46-1.59	0.63
Gewichtsänderung	2.07	0.67-6.32	0.2
Appetitsänderung	1.6	0.9-2.85	0.11
Vermeidung	0.91	0.54-1.53	0.71
Brötchen	1.3	0.78-2.17	0.31
Unterbrechung des Essens	1.1	0.59-2.07	0.75
Aufwachen	1.89	0.76-4.71	0.17
Raucher	0.76	0.43-1.35	0.34
Alkohol	0.55	0.34-0.89	0.015

Patienten mit nachweisbarem Scl-70-AK berichteten 1,4-mal häufiger über ein trockenes Gefühl beim Essen (p-Wert= 0.02), 1,7-mal häufiger über Appetitsänderung (p-Wert= 0.012) und 1,6-mal häufiger über Probleme beim Essen von belegten Brötchen (p-Wert= 0.03).

Tabelle 36. Binär-logistisches Regressionsmodell für Scl-70-AK positiv gegenüber Scl-70-AK negativ

Variabel	Exp(β)	95% Konfidenzintervall	p-Werte
Trinken beim Essen	1.02	0.8-1.29	0.88
Trockenes Gefühl während des Essens	1.4	1.06-1.86	0.02

Mundtrockenheit	1.35	0.95-1.93	0.09
Dysphagie	1.13	0.69-1.86	0.61
Reflux	1.19	0.74-1.92	0.47
Regurgitation	1.14	0.67-1.94	0.63
Gewichtsänderung	1.32	0.52	3.32
Appetitsänderung	1.71	1.12-2.6	0.012
Vermeidung	0.99	0.64-1.56	0.99
Brötchen	1.59	1.03-2.45	0.03
Unterbrechung	1.22	0.73-2.05	0.45
Aufwachen	1.88	0.94-3.78	0.07
Raucher	1.06	0.64-1.75	0.8
Alkohol	0.57	0.36-0.89	0.016

Patienten, die zur Linderung der Symptome PPI einnahmen, klagten 2-mal häufiger über Mundtrockenheit (p-Wert <0.001), 2-mal häufiger über Dysphagie (p-Wert= 0.004), 1,8-mal häufiger über Reflux (p-Wert <0.001), 2-mal häufiger über Regurgitation (p-Wert <0.001), 1,4-mal häufiger über die Vermeidung bestimmter Speisen (p-Wert= 0.014), 1,4-mal häufiger über Probleme beim Essen von belegten Brötchen (p-Wert= 0.012) und 1,6-mal häufiger über eine zwangsweise Unterbrechungen des Essvorgangs aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden.

Tabelle 37. Binär-logistisches Regressionsmodell für PPI-Einnahme im Vergleich zu keiner PPI-Einnahme

Variabel	Exp(β)	95% Konfidenzintervall	p-Werte
Trinken beim Essen	1.35	1.05-1.74	0.017
Trockenes Gefühl während des Essens	1.55	1.14-2.09	0.005
Mundtrockenheit	2.06	1.39-3.04	<0.001
Dysphagie	2.18	1.28-3.7	0.004
Reflux	1.79	1.32-2.45	<0.001

Regurgitation	2.08	1.43-3.02	<0.001
Gewichtsänderung	1.35	0.93-1.96	0.11
Appetitsänderung	1.18	0.78-1.76	0.43
Vermeidung	1.39	1.068-1.82	0.014
Brötchen	1.38	1.07-1.78	0.012
Unterbrechung des Essens	1.57	1.12-2.22	0.01
Aufwachen	1.41	0.90-2.21	1.41
Raucher	0.73	0.44-1.2	0.22
Alkohol	0.86	0.56-1.31	0.48

NSAR-Einnahme stellt einen negativen Faktor für gastrointestinale Beschwerden dar. Die Patienten, welche NSAR einnahmen, klagten vermehrt über Mundtrockenheit (p-Wert= 0.02), Gewichtsänderung (p-Wert= 0.04), Vermeidung von bestimmten Speisen (p-Wert= 0.006) und Problemen beim Essen von belegten Brötchen (p-Wert= 0.02).

Tabelle 38. Binär-logistisches Regressionsmodell für NSAR-Einnahme im Vergleich zu keiner NSAR-Einnahme

Variabel	Exp(β)	95% Konfidenzintervall	p-Werte
Trinken beim Essen	0.81	0.59-1.11	0.19
Trockenes Gefühl während des Essens	0.67	0.44-1.00	0.05
Mundtrockenheit	0.54	0.31-0.91	0.02
Dysphagie	0.76	0.522-1.10	0.15
Reflux	0.85	0.59-1.2	0.36
Regurgitation	0.99	0.67-1.49	0.98
Gewichtsänderung	0.61	0.38-0.98	0.04
Appetitsänderung	0.67	0.36-1.22	0.19
Vermeidung	0.59	0.40-0.86	0.006
Brötchen	0.66	0.46-0.94	0.02

Unterbrechung des Essens	0.71	0.46-1.11	0.14
Aufwachen	0.87	0.5-1.54	0.65
Raucher	0.82	0.43-1.57	0.55
Alkohol	0.75	0.42-1.33	0.32

Patienten mit hohem Beschwerde-Score gaben, sowohl auf der Beeinträchtigungs- als auch auf der Schmerzskala, höhere Zahlen an. In der Univariate-Analyse zeigte sich eine höhere positive Korrelation. Zwischen der Beeinträchtigungsskala und der Zufriedenheit der Patienten mit deren Medikation gab es eine schwache negative Korrelation, die jedoch im linearen Modell nicht signifikant war (p-Wert= 0.08). Dies ist auch auf die kleine Probandenanzahl zurückgeführt.

Tabelle 39. Univariate Regressionsmodell

Variabel	Exp(β)	95% Konfidenzintervall	p-Werte
Score x py	-0.073	-0.006 bis 0.002	0.38
Score x Alter	-0.063	-0.144 bis 0.064	0.448
Score x Beeinträchtigung	0.54	1.02-1.95	<0.001
Score x Schmerzen	0.52	0.99-1.95	<0.001
Score x Zufriedenheit	0.09	-0.39 bis 0.86	0.47
Beeinträchtigung x py	-0.12	-0.003 bis 0.001	0.221
Beeinträchtigung x Alter	-0.04	-0.06 bis 0.036	0.67
Beeinträchtigung x Schmerzen	0.8	0.72 bis 0.98	<0.001
Beeinträchtigung x Zufriedenheit	-0.22	-0.43 bis 0.3	0.08
Schmerzen x py	-0.043	-0.002 bis 0.001	0.67
Schmerzen x Alter	-0.14	-0.075 bis 0.014	0.181

Schmerzen x Zufriedenheit	-0.099	-0.311 bis 0.135	0.433
Zufriedenheit x py	-0.013	-0.002 bis 0.002	0.916
Zufriedenheit x Alter	-0.15	-0.096 bis 0.024	0.231

4 Diskussion

4.1 Allgemein

Die SSc wird anhand des Verteilungsmusters der Hautsklerose und des klinischen Verlaufs in lcSSc und dcSSc unterteilt. In unserem Patientenkollektiv betrug das Verhältnis zwischen lcSSc und dcSSc 1,5:1. Je nach Kohorte wurden in der Literatur unterschiedliche Verhältnisse beschrieben. In Italien lag das Verhältnis zwischen 5-7:1 (Airo et al., 2020, Ferri et al., 2014), in Süd-Australien zwischen 3,5:1 (Roberts-Thomson et al., 2006) und in Süd-Schweden zwischen 4,5:1 (Andreasson et al., 2014). Das Verhältnis für die lcSSc lag in unserem Zentrum deutlich niedriger als in der Literatur. Unser Rheumatologisches Zentrum gehört zu einem der größten Zentren für SSc in Deutschland. Daher werden vor allem Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung behandelt. Aus diesem Grund spiegelt das Verhältnis in unserem Zentrum nicht unbedingt die gesamte von der SSc betroffenen Bevölkerung in Deutschland wieder. Das Männer-Frauenverhältnis unserer Kohorte entspricht mit 3:1 jedoch dem in der Literatur. (Alamanos et al., 2005, Tamaki et al., 1991, Englert et al., 2005).

Bei unserem Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei $44,9 \pm 14,6$ Jahren. Das entspricht der Studie von Barnes und Mayes im Jahr 2012 mit der Angabe des durchschnittlichen Alters zwischen 30-50 Jahren. In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass die Symptome bei Frauen meist früher auftreten als bei Männern (Barnes and Mayes, 2012, Klein-Weigel et al., 2011). Auch dies Erkenntnis konnte bestätigt werden. In unserer Kohorte traten die SSc-Symptome bei weiblichen Probanden ebenfalls um 3,9 Jahren früher, als bei männlichen Probanden auf.

Die lcSSc betrifft häufiger die weiblichen Patienten, wohingegen die dcSSc häufiger bei männlichen Patienten auftritt. Das Durchschnittsalter der dcSSc-Gruppe lag bei $50,1 \pm 13,1$ Jahren und damit signifikant jünger als in der lcSSc-Gruppe mit $55,1 \pm 14,2$ Jahren. Bei Patienten mit dcSSc manifestiert sich die Beteiligung der inneren Organe vor allem an Lunge, Herz und Niere früher und zeigt eine rasche Progression. Dies könnte der Grund sein, warum Patienten mit

dcSSc früher an einem Zentrum angebunden werden als Patienten mit lcSSc (Domsic et al., 2016, Jaafar et al., 2021).

Der Anteil an Scl-70-AK positiven Patienten lag in unserer Studie bei 40,6% und somit niedriger als die Angabe in der Literatur (51-91%) (Steen, 2005, Kuwana, 2017, Ma et al., 2017, Mehra et al., 2013, Bohelay et al., 2018, Ho and Reveille, 2003). Der Anteil an positiven ACA-Nachweisen lag bei 25% und entspricht den Angaben in der Literatur (20-40%) (Gelber et al., 2006, Lleo et al., 2017). RNA-POLIII-AK waren mit 5% ebenfalls niedriger als in der Literatur (9%) (Sobanski et al., 2014).

In unserer Patientenkohorte zeigte sich, dass die Patienten mit positivem Nachweis von Scl-70-AK häufiger unter Appetitsänderung, einem trockenen Gefühl beim Essen und Probleme beim Essen eines belegten Brötchens litten. Die Patienten mit positivem Nachweis von RNA-POLIII-AK klagten hingegen vermehrt über ösophageale Dysphagie. In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass der positive Nachweis von Scl-70-AK und RNA-POLIII-AK häufig mit ösophagealer Dysmotilität einhergeht (McMahan et al., 2019, Roman et al., 2011).

Hierbei ist wichtig festzuhalten, dass für diese Studie keine neue Bestimmung der Antikörper durchgeführt wurde. Der angegebene Antikörperstatus wurde aus der Patientenakte übernommen. Die Bestimmung von RNA-POLIII-AK wurde zu dem Zeitpunkt der Studie noch nicht bei jedem Patienten durchgeführt, sodass keine weitere Aussage bzgl. deren Korrelation mit anderen gastrointestinalen Symptomen getroffen werden kann.

Bei unserer Patientenkohorte lag der durchschnittliche BMI bei $23,8 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche BMI betrug bei den weiblichen Patienten $23,6 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$, bei den männliche Patienten $24,4 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$. Damit lag der durchschnittliche BMI, sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Probanden unter dem Durchschnitts-BMI der Normalbevölkerung. Der durchschnittliche BMI in Deutschland lag laut einer Studie im Jahr 2017 bei den Frauen bei $25,2 \text{ kg/m}^2$ und bei Männern bei $26,5 \text{ kg/m}^2$ (Moon et al., 2017). Der Anteil an Untergewichtigen (6,8%) und Normalgewichtigen (60,8%) innerhalb unserer

Patientenkohorte war ebenfalls höher als bei der Normalbevölkerung in Deutschland (1,8% Untergewichtigen und 44,1% Normalgewichtigen). Im Gegensatz dazu war der Anteil an Übergewichtigen (24,3%) und Adipösen mit BMI >30 (8,1%) in unserer Kohorte deutlich niedriger als in der deutschen Normalbevölkerung (Übergewichtig 35,9% und Adipositas 18,1%) (Schienkiewitz et al., 2017).

Laut anamnestisch erhobenen Daten war Laktoseintoleranz mit 6,8% die häufigste Nebenerkrankung bei unseren Patienten. In einer anderen Studie zeigte sich eine höhere Prävalenz von Laktoseintoleranz innerhalb der SSc-Kohorte mit 44,3% und eine Korrelation zwischen der Laktoseintoleranz und der Störung der Ösophagus- sowie Dünndarmfunktion. Durch eine laktosefreie Diät kam es zu einer signifikanten Besserung der gastrointestinalen Beschwerden innerhalb von einem Monat. Jedoch kommt es auf der anderen Seite durch die komplette Restriktion von Laktose zu einem Mangel an Mineralstoffen vor allem Kalzium, Phosphat oder Vitaminen. Durch einen einfachen Test, in Form eines Atemtests wie Atemtest kann eine Laktoseintoleranz bei den SSc-Patienten identifiziert werden. Bei diesen kann eine laktosefreie Diät empfehlenswert sein (Marie et al., 2016). Eine generelle Empfehlung zum Verzicht auf Laktose für SSc-Patienten kann und sollte aber nicht ausgesprochen werden.

In den weiteren Fragen bezüglich der Nebenerkrankung innerhalb unserer SSc-Patienten hatten 6,1% das Vorliegen von Herzinsuffizienz angegeben. In der Literatur war die Prävalenz einer Herzinsuffizienz innerhalb der SSc-Patienten mit 7-39% angegeben.

In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit häufigen oder schweren ösophagealen Beschwerden öfter auf das Rauchen verzichteten. Innerhalb der Patientenkohorte waren lediglich 8,9% aktive Raucher. Diese Zahl ist deutlich niedriger als in der deutschen Normalbevölkerung. Laut der Studie „Gesundheit in Deutschland Aktuell“ waren im Zeitraum zwischen 2019-2020 28,9% der Bevölkerung ab 18 Jahre aktive Raucher. Der Anteil an Nie-Rauchern (61%) und Ex-Rauchern (30,2%) ist in unsere Patientenkohorte höher als in der

Normalbevölkerung (44,4% Nie-Raucher und 26,7% Ex-Raucher) (Starker et al., 2022).

Mehr als die Hälfte unserer Patienten (57,2%) berichteten über Alkoholkonsum mit unterschiedlicher Häufigkeit. Patienten, die häufiger Alkohol konsumierten, hatten ebenfalls vermehrt gastrointestinale Symptome, vor allem in Gestalt von Dysphagie, Reflux, Vermeidung von bestimmten Speisen und Unterbrechung des Essvorgangs.

In der Literatur wird kein Zusammenhang zwischen Rauchen und Alkoholkonsum in Hinblick auf die Entstehung einer SSc-Erkrankung festgestellt (Abbot et al., 2018). Jedoch verschlechtert sich der Krankheitsverlauf stark mit dem jeweiligem Konsum, vor allem in Hinblick auf die vaskuläre, respiratorische und gastrointestinale Situation (Silva et al., 2022, Hudson et al., 2011). Rauchen kann den entzündlichen Prozess weiter verstärken, wodurch sich die Beschwerden verschlimmern können. Dies führt dazu, dass Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung oft freiwillig auf das Rauchen verzichtet haben (Hudson et al., 2011). Offensichtlich haben die SSc-Patienten selbstständig auf Rauchen und Alkohol verzichtet und somit unsere diesbezügliche Empfehlungen umgesetzt, um Ihre Gesundeheit nicht zusätzlich negativ zu beeinflussen.

Im Bezug auf den Antikörpernachweis konnte Scl-70-AK häufiger bei Nie-Raucher und Nie-Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Die gleiche Tendenz wurde auch in der Literatur beschrieben (Perricone et al., 2016, Jaeger et al., 2018, Chaudhary et al., 2011).

4.2 Gastrointestinale Beteiligung bei SSc

Eine gastrointestinale Beteiligung in Rahmen der SSc-Erkrankung ist sehr häufig. In unserer monozentrischen Kohorte mit 148 Befragten berichteten 91,2% der SSc-Patienten über gastrointestinale Beschwerden. Ein hoher Anteil an gastrointestinaler Beteiligung wurde ebenfalls in anderen Studien berichtet (Hansi et al., 2014, Gyger and Baron, 2015, Tian and Zhang, 2013, Savarino et al., 2014). Die gastrointestinale Beteiligung kann dabei schon früher als die

Entwicklung einer Hautmanifestation auftreten. Im Verlauf entwickeln 8% der Patienten schwerwiegende gastrointestinale Symptome mit erhöhtem Mortalitätsrisiko und 9-Jahre Überlebenszeit von nur 15% (Kumar et al., 2017, Steen and Medsger, 2000). Zusätzlich dazu korreliert die gastrointestinale Beteiligung mit niedrigerer Lebensqualität und stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung von Depression, chronischen Schmerzen und Schlafstörungen dar (Omair and Lee, 2012). Dies zeigt, dass die gastrointestinale Beteiligung ein sehr wichtiges Thema darstellt und für die klinische Betreuung sowie Anpassung der Medikamente unbedingt berücksichtigt werden muss.

Die Symptome sind vielfältig und können jeden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes betreffen. Oft werden die Symptome auf andere Ursachen geschoben und Patienten berichten nicht selten nur bei gezielter Nachfrage über ihre Beschwerden. Dargestellt wurde dies auf einer visuellen Analogskala (Range 0-10), auf welcher die Patienten ihre subjektiven Eindrücke hinsichtlich der Beeinträchtigung im Alltag sowie der Schmerzen aufgrund der gastrointestinalen Beschwerden angeben konnten. Der durchschnittliche Wert bei den Beeinträchtigungen im Alltag durch gastrointestinale Beschwerden lag bei 2,8 ($\pm 3,2$) und hinsichtlich der Schmerzen durch gastrointestinale Beschwerden bei 2,6 ($\pm 3,1$). Daraus wird deutlich, wie sehr die gastrointestinalen Beschwerden durch den Krankheitsbefall der anderen Organe verdeckt wurde.

Die gastrointestinalen Beschwerden können sowohl bei der lcSSc-Gruppe als auch bei dcSSc-Gruppe vorkommen, jedoch ist eine häufigere Tendenz und eine schnellere Progression bei der dcSSc-Gruppe zu beobachten (Vischio et al., 2012). Insgesamt litten unsere Patienten mit dcSSc 1,6-mal häufiger unter Mundtrockenheit 1,9-mal häufiger unter Dysphagie 2,3-mal häufiger unter Gewichtsänderung 2,1-mal häufiger unter Appetitsänderung und 2,3-mal häufiger unter Problemen beim Essen von belegten Brötchen. In unserer Studie zeigte sich zudem, dass mit zunehmendem Alter auch der Anteil an Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden steigt. Dies entspricht auch einer EUSTAR Studie. In dieser zeigte sich, dass vor allem ältere Patienten mit dcSSc früher und häufiger unter gastrointestinalen Beschwerden litten. (Jaeger et al., 2016).

Der Befall des oberen gastrointestinalen Traktes ist mit 90% häufiger als der Befall des unteren gastrointestinalen Traktes, welche in der Literatur mit 40-70% beschrieben wird (Nassar et al., 2022).

In unserer Kohorte klagten 41,9% über das Vorhandensein einer Mundtrockenheit und 32,4% berichteten über eine Verschlechterung der Mundtrockenheit im Krankheitsverlauf, vor allem die Patienten aus der dcSSc-Gruppe. Die Häufigkeit einer Xerostomie wird in der Literatur mit 45% bei lcSSc und 51,4% bei der dcSSc beschrieben (Marie et al., 2016, Knas et al., 2014).

Durch entzündliche Prozesse an den Speicheldrüsen kommt es zu einer Unterfunktion mit verminderter Sekretion (Avozac et al., 2006). Die Sicca-Symptomatik ist oftmals durch zusätzliche SSA/SSB-AK bedingt (sekundäres Sjögren Syndrom) (Can et al., 2021). Eine Mundtrockenheit kann Reflux-Symptome verschlechtern und dadurch auch die Schluckschwierigkeit negativ beeinflussen. Bei diesen Patienten ist eine Mundhydratation und Mundhygiene ein wichtiger Bestandteil der Therapie (Alantar et al., 2011). Passend dazu klagten in unserer Kohorte die Patienten mit Mundtrockenheit signifikant häufiger über das Vorliegen anderer ösophagealer Symptome wie Dysphagie, Regurgitation und Reflux.

Der Ösophagus gehört zu den am häufigsten betroffenen inneren Organen bei der SSc-Erkrankung. 88,5% unserer Patienten klagten über das Vorhandensein ösophagealer Beschwerden. Dies entspricht der Häufigkeit in der Literatur zwischen 50-90% (Adigun et al., 2024).

Durch eine Fibrose der Muskulatur und Läsionen im Nervensystem kommt es zu einer Atrophie mit der Folge einer Hypomotilität und Hypotension des Ösophagus. Diese Veränderung führt zu einer Störung des Schluckaktes und einer erhöhten Säureexposition des Ösophagus durch aufsteigende Magensäure (Roberts et al., 2006, Volkmann and McMahan, 2022). Zusammen mit anderen Faktoren wie Hiatushernien, Gastroparese, Dysfunktion des autonomen Nervensystems und Sicca-Syndrom kommt es zur Entwicklung der Reflux-Symptome, die sich meistens schon früh im Krankheitsverlauf manifestieren (Ebert, 2008).

In unserem Zentrum litten insgesamt 71,6% der Patienten unter Reflux-Symptomen und 59,5% unter Regurgitation.

Bedingt durch Reflux oder sekundär durch Verdickung der Muskulatur im unteren Pharynx und des oberen Ösophagus hatten Patienten oft Schluckschwierigkeiten (Rajapakse, 2016). Diese Beschwerden wurde von 68,2% der Patienten in unserer Kohorte berichtet und somit deutlich häufiger als in der Literatur (25%) (McFarlane et al., 2018). Die Schluckschwierigkeiten werden durch weitere Dysfunktion im orofacialen Bereich wie Mikrostomie und Störung der temporomandibulären Gelenke sowie Mundtrockenheit verschlechtert.

59,4% unserer Kohorte berichtete über Probleme beim Essen trockener und größerer Speisen (im Fragebogen abgefragt durch die Frage nach Schwierigkeiten beim Essen von Brötchen). Hier waren die Patienten aus der dcSSc-Gruppe signifikant häufiger betroffen als diejenigen der lcSSc-Gruppe.

Des Weiteren müssen die Betroffene langsamer essen, gut kauen sowie mehr trinken während des Essvorgangs. Diese Beschwerden wurden von 52,7% der Patienten berichtet. Die weiblichen Probanden berichteten 2,3x häufiger über dieses Problem als die männlichen Probanden.

Bedingt durch flaches Liegen, verminderten Schluckakt, geringe Speichelproduktion, verminderte Peristaltik sowie Magententleerungsstörung in der Nacht klagten 25% unserer Patienten über nächtliches Erwachen mit Regurgitation bis hin zu Erstickungsgefühl. In anderen Studien berichteten Patienten mit Reflux-Symptomen dadurch auch über Schlafstörung (Horsley-Silva et al., 2019), diese wurde in unserem Fragebogen nicht erfragt.

Mit der Ösophagoduodenoskopie und Manometrie kann eine ösophageale Hypomotilität sowie Hypotension der unteren ösophagealen Sphinkter nachgewiesen werden. In der Literatur findet sich die Empfehlung, eine apparative Untersuchung sowohl bei allen symptomatischen als auch asymptomatischen SSc-Patienten frühzeitig durchzuführen. Dadurch sollen die ersten Krankheitsanzeichen frühzeitig erkannt, dementsprechend therapiert und somit bleibende Schäden vermieden werden. In einer retrospektiven Studie

konnte bei asymptomatischen SSc-Patienten mittels Ösophagoduodenoskopie bei 77% Refluxösophagitis, bei 85% Motilitätsstörung, bei 92% Gastritis und bei 38% *Helicobacter pylori* Infektion diagnostiziert werden (Thonhofer et al., 2012). Ein solches Vorgehen erscheint allerdings nicht zwingend notwendig, da die Symptome so eindeutig sind, dass die apparative Diagnostik im Regelfall keine zusätzlichen Erkenntnisse im Hinblick auf die Diagnose oder Therapiestrategie liefert.

Bedingt durch neuronale Störungen, Fibrosen sowie daraus resultierende Verminderung der Peristaltik kommt es im unteren gastrointestinalen Trakt zu Symptomen wie Durchfall, Verstopfung oder beidem im Wechsel. In unserer Kohorte klagten 14,1% über Durchfall, 13,1% über Verstopfung, 21,2% über Durchfall und Verstopfung im Wechsel.

In unserer Kohorte klagte nur 1% über das Vorliegen einer Stuhlinkontinenz. Diese Zahl liegt weit unter der in der Literatur angegebenen Häufigkeit mit 20-40% (Schmeiser et al., 2012, Jaffin et al., 1997). Die Ursachen für diesen Unterschied könnte in der geringeren Probandenzahl und der Tatsache, dass die Studie rein auf Angaben der Patienten beruht, liegen. Hier könnte, bedingt durch Schamgefühl das Vorhandensein von Stuhlinkontinenz verneint worden sein.

Durch Vermeidung von bestimmten Speisen (bei 62,8% unserer Patientenkohorte) und zusätzlicher Appetitminderung (bei 20,9% unserer Patientenkohorte) kommt es im Krankheitsverlauf zu einem Gewichtsverlust und Untergewicht. In unserer Patientenkohorte berichteten insgesamt 38,5% über ungewollte Gewichtsabnahme, vor allem Patienten aus der dcSSc-Gruppe. Die Anzahl an der Untergewichtigen (BMI<18,5) lag in unsere Studie ebenfalls bei 6,8% und somit höher als bei der Normalbevölkerung (5,4%) (Wojteczek et al., 2020). Diese Erkenntnisse korrelieren mit den Angaben in der Literatur, wonach bei Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung Malnutrition und Gewichtsverlust als häufige Komplikation auftreten (Gyger and Baron, 2015).

4.3 Therapie der gastrointestinalen Beteiligung: Lebensstil und Medikamente

Die gastrointestinale Beteiligung mit all ihren Symptomen bedarf eines konsequenten Lebensstils und diätetischer Interventionen (Zhang et al., 2021). Unsere Patienten berichteten über eigene Therapiestrategien wie der Einnahme kleinere aber häufigere Mahlzeiten, erhöhtem Oberkörper beim Liegen, frühem Abendessen sowie dem Konsum von viel Tee und stillem Wasser.

Insgesamt berichteten 62,8% unserer Patienten über die Vermeidung von bestimmten Speisen. Saure Speisen oder Lebensmittel wie eingelegtes Gemüse, Tomaten, Orangen, Säfte und Äpfel regen die Produktion von Magensaft an und sind bekannt als Auslöser für Reflux und Sodbrennen. Andere reizende Nahrungsmittel wie scharfe, fettige, süße und schwer verdauliche Speisen sowie kohlenensäure-/zuckerhaltige Getränke und Fertigprodukte werden häufig vermieden. Bedingt durch eine Hypomotilität des gesamten gastrointestinalen Traktes sind diese Speisen auch kontraproduktiv, was die Entleerung betrifft. Durch Mundtrockenheit und verminderte Mundöffnung werden größere Speisestücke ebenfalls vermieden, dies betrifft beispielsweise Burger, Schnitzel, Steak oder Wurst.

Im Hinblick auf die Medikamentengruppe wurden PPI am häufigsten von unseren SSc-Patienten eingenommen. Insgesamt hatten 54,7% der Patienten innerhalb der letzten 12 Monate PPI eingenommen.

Bei einigen unserer Patienten war eine hohe Dosierung an PPI notwendig. Bei 54,9% der Patienten, die Pantoprazol einnahmen, wurde eine tägliche Dosierung von mehr als 20mg angegeben. Bei 2% war sogar eine Pantoprazol-Dosierung von mehr als 160mg täglich notwendig, um die Symptome zu lindern.

27,8% der Patienten, die Omeprazol einnahmen, brauchten eine tägliche Dosierung von mehr als 20mg. Bei den Patienten, die Esomeprazol einnahmen waren es 50%, die eine Dosierung von mehr als 20mg benötigten.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen in der Literatur, wonach bei länger bestehenden Schleimhautveränderung mit der Standard-Dosierung von

PPI keine komplette Remission erreicht werden kann (Stern et al., 2018). In diesen Fällen muss die Dosierung vom PPI gesteigert werden oder zusätzlich eine Gabe von Histamin2-Blocker angesetzt werden (Hendel et al., 1992).

Allerdings ist die aktuelle Studienlage bzgl. der Therapiestrategie sowie der Wirksamkeit einer PPI-Therapie bei SSc-Patienten nicht eindeutig und es besteht Bedarf für eine große randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Frage. Mit einer höheren Dosierung können die ösophagealen Beschwerden zwar gelindert werden, die Studien zeigen jedoch auch, dass eine Langzeit Therapie mit PPI mit ernsthaften Komplikationen wie Nierenversagen, erhöhtem Frakturrisiko oder Demenzentwicklung behaftet ist (Kia and Kahrilas, 2016, Freedberg et al., 2017).

In unserer Studie wurde nach der zusätzlichen Einnahme anderer Medikamente neben PPI gefragt. MCP, eine weit verbreitetes Prokinetikum, wurde von 4,7% der Patienten eingenommen. Unter dieser MCP-Einnahme klagten die Patienten signifikant weniger über Reflux, Regurgitation und Unterbrechung des Essvorgangs, jedoch häufiger über Mundtrockenheit. Andere Prokinetika wie Acotiamide zeigten ebenfalls in anderen Studien einen positiven Effekt (Kato et al., 2016).

H2-Bocker wurden von keinem der Befragten eingenommen. Antazida als Alternativtherapie zur Besserung der gastrointestinalen Beschwerden wurden von 2,7% der Patienten eingenommen.

Milch, als bekannte Hausmedikation zur Linderung der Beschwerden, wurde von 4,7% der Befragten angewendet. Zudem wendeten 2,7% der Befragten Schüssler-Salz an. Somit finden auch alternativ medizinische Linderungsversuche Anwendung.

In anderen Studien zeigte sich, dass durch zusätzliche Gabe von Domperidon oder Alginsäure sich eine Besserung der Symptome bei SSc-Patienten einstellte. Jedoch wiesen 17% keinen Unterschied im Vergleich zur Monotherapie mit PPI auf (Foocharoen et al., 2017). Durch die tägliche Einnahme von 20 mg Buspiron, einem Histamin-Rezeptor Agonisten, konnte innerhalb eines Monats ebenfalls eine Besserung der Symptome beobachtet werden (Karamanolis et al., 2015).

Im Rahmen unserer Studie fiel auf, dass Patienten, die ACE-Hemmer, AT-1-Blocker, Betablocker, Immunsuppressiva (bis auf AZA), NSAR und Vollantikoagulation einnahmen, mehr über gastrointestinales Beschwerden klagten. Patienten, die Calcium-Antagonisten, ERA, PDE-5-Hemmer, Prostacyclin-Analoga, AZA, Glukokortikoid und ASS einnahmen, klagten hingegen weniger über gastrointestinales Beschwerden. Diese Kausalität, d.h. der Zusammenhang zwischen der Einnahme bestimmter Medikamente und gastrointestinales Beschwerden, bedarf allerdings noch weitere Untersuchung. Es fehlen Langzeitdaten und Information zu eventuellen Arzneimittel-Kreuzmittelreaktion. Daher sollte diese mögliche Korrelation im Hinblick auf den medikamentösen Einfluss auf die gastrointestinales Beschwerden in Rahmen einer SSc noch genauer untersucht werden. Die Einnahme von Opiaten mit erhöhtem Obstipationsrisiko ist bekannt. Die Langzeit-Anwendung von Prokinetika ist mit Toleranzwirkung verbunden. Erythromycin als Therapieversuch gegen Gastroparese kann die Motilität im Dünndarm unterdrücken. Unter Einnahme von Calcium-Antagonisten wurde eine Verschlimmerung des Refluxes beobachtet (Frech and Mar, 2018). In einer anderen Studie gelten Calcium-Antagonisten jedoch als protektive Faktoren bzgl. der gastrointestinales Beteiligung in SSc (van Leeuwen et al., 2022).

Insgesamt ist die Limitation dieser Studie vor allem auf die relativ kleine Probandenzahl sowie die sehr unterschiedlichen Manifestationsarten. auf die kleine Probandenzahl zurückzuführen. Die gastrointestinales Beschwerden können auch bei Patienten ohne SSc vorkommen und durch verschiedene Faktoren wie Lebensmittel Allergie/Intoleranz, Infektionskrankheit, und andere Erkrankung des Gastrointestinaltraktes zustande kommen. Somit wäre ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe im Rahmen einer größeren Studie zu empfehlen. Die Daten beruhen auf Selbsterklärung der Patienten sowie Auswertung der Patientenakte. Eine Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit der unterschiedlichen PPI-Präparate und deren Langzeitkomplikation wäre wünschenswert. Zudem könnte eine weitere Untersuchung mit Bestimmung der Laborparameter die Rate an Malabsorption und Malnutrition besser darstellen. Interessant wäre auch eine Mikrobiomstudie bei Patienten mit gastrointestinales

Beschwerden in Rahmen des SSc und deren Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Insgesamt benötigen wir auch für diese häufige Manifestation der SSc bessere Studien und mehr Daten um die Versorgung unserer Patienten weiter verbessern zu können.

5 Zusammenfassung

Daten zur gastrointestinalen Beteiligung bei Systemischer Sklerose (SSc) sind selten obwohl sie eine der häufigsten Manifestationsform der Erkrankung darstellt. Insgesamt wurden zwischen 2019 und 2021 148 SSc-Patienten mittels eines Fragebogens nach gastrointestinalen Beschwerden befragt. Von den befragten Patienten waren 75% weiblich und 25% männlich. Das Durchschnittsalter aller Probanden lag bei 53,1 (\pm 14,0) Jahren. Der Krankheitsbeginn bei Frauen war 3,9 Jahre früher als bei Männern. Das Verhältnis zwischen der lcSSc und der dcSSc betrug 1,5 zu 1. Scl-70-AK kam signifikant häufiger bei der dcSSc-Gruppe vor, wohingegen ACA häufiger bei lcSSc-Gruppe zu beobachten war.

Die Mehrheit der SSc-Patienten, d.h. 91,2%, klagten über gastrointestinale Beschwerden. Die Beschwerden traten unabhängig vom Alter, dem Geschlecht oder dem Vorliegen eines der SSc-Subtypen auf. Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden. Patienten mit Raucher-Anamnese berichteten über häufigere Appetitsänderung (p -Wert= 0.04). Gastrointestinale Beschwerden kamen insgesamt häufiger bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum vor (p -Wert= 0.01). Zudem treten bei Patienten mit Alkoholkonsum Symptome wie Dysphagie (p -Wert= 0,03), Vermeidung von bestimmten Speisen (p -Wert= 0.05), Zwangspausen beim Essen sowie langsames Essen, signifikant häufiger auf (p -Wert= 0.006).

Mundtrockenheit wurde von 41,9% unserer Patienten berichtet. Bei diesen Patienten kamen auch die ösophagealen Symptome wie Dysphagie, Regurgitation und Reflux (p -Wert <0.001) häufiger vor. Im Verlauf verschlechtert sich die Mundtrockenheit bei 32,4% der Patienten, vor allem bei denjenigen aus der dcSSc-Gruppe.

Oropharyngeale Dysphagie wurde von insgesamt 68,2% der Patienten berichtet. Bei diesen Patienten lagen häufig gleichzeitig andere ösophageale Beschwerden wie Reflux (p -Wert= 0.012) und Regurgitation vor (p -Wert <0.001).

Insgesamt berichteten 71,6% der Patienten über Reflux und 59,5% über Regurgitation. Patienten, die nie Alkohol getrunken hatten, klagten mehr über

Reflux-Beschwerden (p-Wert= 0.045). Patienten, die nie geraucht hatten klagten hingegen mehr über Regurgitations-Beschwerden (p-Wert= 0.01). Ein Viertel der Befragten, vor allem aus der dcSSc-Gruppe (p-Wert= 0.02) berichteten über nächtliches Aufwachen mit Regurgitation bis hin zu Erstickungsgefühlen.

Probleme im Alltag, wie beispielsweise beim Essen von belegten Brötchen, wurden von 59,4% berichtet. Dies betraf häufiger Patienten innerhalb der dcSSc-Gruppe (p-Wert <0.001). Langsameres Essen, sowie Zwangspausen beim Essvorgang wurden vom 52,7%, vor allem weibliche Probanden berichtet, davon mussten 62,8% bestimmte Speisen meiden. Dies betrifft insbesondere saure, scharfe, fettige, süße und schwer verdauliche Speisen, sowie große Stücke an Nahrungsmitteln.

Die gastrointestinalen Beschwerden führten bei 20,9% der untersuchten Patienten zu vermindertem Appetit und bei 38,5% der Patienten zu Gewichtsabnahme. Insgesamt war der Anteil an Untergewichtigen in unserer Kohorte mit 6,8 % deutlich höher als der Anteil in der Normalbevölkerung mit 1,8%.

Die Patienten der dcSSc-Gruppe klagten insgesamt häufiger über gastrointestinale Beschwerden als diejenigen aus der lcSSc-Gruppe. Die dcSSc-Patienten litten auch häufiger unter Mundtrockenheit (p-Wert= 0.01), unter Dysphagie (p-Wert= 0.014), unter Gewichtsänderung (p-Wert <0.001), unter Appetitsänderung (p-Wert <0.001), unter Problemen beim Essen eines belegten Brötchens (p-Wert <0.001) und nächtlichem Aufwachen (p-Wert= 0.02)

Es wurde zudem festgestellt, dass der Nachweis von Scl-70-AK mit einem 1,4-mal häufigerem trockenen Gefühl beim Essen (p-Wert= 0.02), 1,7-mal häufigerer Appetitsänderung (p-Wert= 0.012) und 1,6-mal häufigeren Problemen beim Essen von belegten Brötchen einher ging (p-Wert= 0.03).

PPIs zählen zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten innerhalb der letzten 12 Monate (54,7%). Insgesamt klagten 19,8% unserer Patienten trotz PPI-Einnahme über Schluckschwierigkeiten, 9,9% über Regurgitation und 30,9% über Reflux. MCP wurde von 4,7% eingenommen. Unter MCP-Einnahme klagten

die Patienten weniger über Reflux (p-Wert= 0.047), Regurgitation (p-Wert= 0.048) und Unterbrechung des Essvorgangs (p-Wert= 0.041).

Eigene Therapiestrategien zur Linderung gastrointestinaler Symptome wie kleinere aber häufigere Mahlzeiten, Erhöhung des Oberkörpers beim Liegen, früherem Abendessen, der Konsum von Tee und stillem Wasser sowie Milch, wurde von den Patienten berichtet.

Als wesentliche Erkenntnis der Arbeit lässt sich festhalten, dass die gastrointestinale Manifestation fast alle SSc-Patienten betrifft und alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes befallen kann. Gastrointestinaler Befall kann früher als die mit der Krankheit einhergehende Hautveränderung vorkommen. Er kann asymptomatisch sein aber auch schwerwiegende Krankheitsverläufe mit vielfältigen Symptomen verursachen. Im fortgeschrittenen Verlauf führen diese Beschwerden zu Gewichtsverlust, Malabsorption, Malnutrition und erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

6 Literaturverzeichnis:

- ABBOT, S., BOSSINGHAM, D., PROUDMAN, S., DE COSTA, C. & HO-HUYNH, A. 2018. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract*, 2, rky041.
- ACOSTA, A. & CAMILLERI, M. 2015. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*, 44, 97-111.
- ADIGUN, R., GOYAL, A. & HARIZ, A. 2023. Systemic Sclerosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- ADIGUN, R., GOYAL, A. & HARIZ, A. 2024. Systemic Sclerosis (Scleroderma). *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- AGARWAL, S. K. 2010. The genetics of systemic sclerosis. *Discov Med*, 10, 134-43.
- AGARWAL, S. K. & REVEILLE, J. D. 2010. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol*, 22, 133-8.
- AIRO, P., REGOLA, F., LAZZARONI, M. G., TINCANI, A., INVERARDI, F., FENINI, M. G., FERRE, F., FURLONI, R. & SCARSI, M. 2020. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Valcamonica, Italy, during an 18-year period. *J Scleroderma Relat Disord*, 5, 51-56.
- ALAMANOS, Y., TSIFETAKI, N., VOULGARI, P. V., SIOZOS, C., TSAMANDOURAKI, K., ALEXIOU, G. A. & DROSOS, A. A. 2005. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum*, 34, 714-20.
- ALANTAR, A., CABANE, J., HACHULLA, E., PRINC, G., GINISTY, D., HASSIN, M., SOREL, M., MAMAN, L., PILAT, A. & MOUTHON, L. 2011. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 1126-33.
- ALASTAL, Y., HAMMAD, T. A., RENNO, A., KHALIL, B., PIERRE, J., KWAAH, B., KHUDER, S. A. & NAWRAS, A. 2017. Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: results from the nationwide inpatient sample. *Ann Gastroenterol*, 30, 498-503.
- ALBARKI, H., PUN, A. & PADDLE, P. M. 2020. What is the truth about proton pump inhibitors? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 28, 376-384.
- ALLCOCK, R. J., FORREST, I., CORRIS, P. A., CROOK, P. R. & GRIFFITHS, I. D. 2004. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)*, 43, 596-602.
- ANDREASSON, K., SAXNE, T., BERGKNUT, C., HESSELSTRAND, R. & ENGLUND, M. 2014. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis*, 73, 1788-92.
- ARIAS-NUNEZ, M. C., LLORCA, J., VAZQUEZ-RODRIGUEZ, T. R., GOMEZ-ACEBO, I., MIRANDA-FILLOY, J. A., MARTIN, J., GONZALEZ-JUANATEY, C. & GONZALEZ-GAY, M. A. 2008. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*, 87, 272-280.
- ARNETT, F. C., CHO, M., CHATTERJEE, S., AGUILAR, M. B., REVEILLE, J. D. & MAYES, M. D. 2001. Familial occurrence frequencies and relative risks

- for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*, 44, 1359-62.
- ARYAL, B. K., KHUDER, S. A. & SCHAUB, E. A. 2001. Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med*, 40, 271-4.
- AULUCK, A. 2007. Widening of periodontal ligament space and mandibular resorption in patients with systemic sclerosis. *Dentomaxillofac Radiol*, 36, 441-2.
- AVOUAC, J., SORDET, C., DEPINAY, C., ARDIZONNE, M., VACHER-LAVENU, M. C., SIBILIA, J., KAHAN, A. & ALLANORE, Y. 2006. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*, 54, 2243-9.
- BALAJ, R., POANTA, L. & REDNIC, S. 2012. Cardiac involvement in systemic sclerosis. *Rom J Intern Med*, 50, 269-74.
- BARNES, J. & MAYES, M. D. 2012. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*, 24, 165-70.
- BARONI, S. S., SANTILLO, M., BEVILACQUA, F., LUCHETTI, M., SPADONI, T., MANCINI, M., FRATICELLI, P., SAMBO, P., FUNARO, A., KAZLAUSKAS, A., AVVEDIMENTO, E. V. & GABRIELLI, A. 2006. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*, 354, 2667-76.
- BECKER, M. O., DISTLER, O. & MAURER, B. 2019. [Systemic sclerosis-clinical picture, diagnosis, and treatment]. *Hautarzt*, 70, 723-741.
- BERNATSKY, S., JOSEPH, L., PINEAU, C. A., BELISLE, P., HUDSON, M. & CLARKE, A. E. 2009. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum*, 61, 400-4.
- BOHELAY, G., BLAISE, S., LEVY, P., CLAEYS, A., BAUDOT, N., CUNY, J. F., MAILLARD, H., GRANEL-BROCARD, F., BOYE, T., LOK, C., BENETON, N., FRANCES, C. & SENET, P. 2018. Lower-limb Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicentre Retrospective Case-control Study. *Acta Derm Venereol*, 98, 677-682.
- BOSE, N., CHIESA-VOTTERO, A. & CHATTERJEE, S. 2015. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum*, 44, 687-94.
- BOSSINI-CASTILLO, L., SIMEON, C. P., BERETTA, L., VONK, M. C., CALLEJAS-RUBIO, J. L., ESPINOSA, G., CARREIRA, P., CAMPS, M. T., RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, L., RODRIGUEZ-CARBALLEIRA, M., GARCIA-HERNANDEZ, F. J., LOPEZ-LONGO, F. J., HERNANDEZ-HERNANDEZ, V., SAEZ-COMET, L., EGURBIDE, M. V., HESSELSTRAND, R., NORDIN, A., HOFFMANN-VOLD, A. M., VANTHUYNE, M., SMITH, V., DE LANGHE, E., KREUTER, A., RIEMEKASTEN, G., WITTE, T., HUNZELMANN, N., VOSKUYL, A. E., SCHUERWEGH, A. J., LUNARDI, C., AIRO, P., SCORZA, R., SHIELS, P., VAN LAAR, J. M., FONSECA, C., DENTON, C., HERRICK, A., WORTHINGTON, J., KOELEMAN, B. P., RUEDA, B., RADSTAKE, T. R., MARTIN, J. & SPANISH SCLERODERMA, G. 2011. Confirmation of association of the macrophage migration inhibitory factor gene with

- systemic sclerosis in a large European population. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 1976-81.
- BRAMWELL, B. 1914. Scleroderma, Diffuse. *Trans Med Chir Soc Edinb*, 33, 152-170.
- BRANDLER, J. B., SWEETSER, S., KHOSHBIN, K., BABAMETO, M., PROKOP, L. J. & CAMILLERI, M. 2019. Colonic Manifestations and Complications Are Relatively Under-Reported in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*, 114, 1847-1856.
- BRAUN-MOSCOVICI, Y., BRUN, R. & BRAUN, M. 2016. Systemic Sclerosis and the Gastrointestinal Tract-Clinical Approach. *Rambam Maimonides Med J*, 7.
- BROEN, J. C., COENEN, M. J. & RADSTAKE, T. R. 2012. Genetics of systemic sclerosis: an update. *Curr Rheumatol Rep*, 14, 11-21.
- CAN, G., SARIOGLU, S., BIRLIK, M., KENAR, G., SOYSAL, O., SOLMAZ, D., GERDAN, V., ONEN, F., AKKOC, N. & AKAR, S. 2021. The prevalence of Sjogren's syndrome and sicca symptoms in patients with systemic sclerosis and alpha-smooth muscle actin expression in biopsy specimens from minor salivary glands. *Turk J Med Sci*, 51, 1875-1882.
- CAPORALI, R., CACCIALANZA, R., BONINO, C., KLERSY, C., CEREDA, E., XOXI, B., CRIPPA, A., RAVA, M. L., ORLANDI, M., BONARDI, C., CAMELETTI, B., CODULLO, V. & MONTECUCCO, C. 2012. Disease-related malnutrition in outpatients with systemic sclerosis. *Clin Nutr*, 31, 666-71.
- CAPPELLI, S., BELLANDO RANDONE, S., CAMICIOTTOLI, G., DE PAULIS, A., GUIDUCCI, S. & MATUCCI-CERINIC, M. 2015. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev*, 24, 411-9.
- CHAUDHARY, P., CHEN, X., ASSASSI, S., GORLOVA, O., DRAEGER, H., HARPER, B. E., GONZALEZ, E., MCNEARNEY, T., PERRY, M., ARNETT, F. C. & MAYES, M. D. 2011. Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 63, 3098-102.
- CHIFFLOT, H., FAUTREL, B., SORDET, C., CHATELUS, E. & SIBILIA, J. 2008. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 37, 223-35.
- CLEMENTS, P. J., ALLANORE, Y., KHANNA, D., SINGH, M. & FURST, D. E. 2012. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 41, 801-14.
- COLACI, M., GIUGGIOLI, D., SEBASTIANI, M., MANFREDI, A., VACCHI, C., SPAGNOLO, P., CERRI, S., LUPPI, F., RICHELDI, L. & FERRI, C. 2013. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev*, 12, 374-9.
- CUTOLO, M. 2013. Disease modification in systemic sclerosis. Do integrated approaches offer new challenges? *Z Rheumatol*, 72, 326-8.
- CUTOLO, M. & SULLI, A. 2015. Therapy. Optimized treatment algorithms for digital vasculopathy in SSc. *Nat Rev Rheumatol*, 11, 569-71.
- CUTOLO, M., SULLI, A., PIZZORNI, C., PAOLINO, S. & SMITH, V. 2016. Systemic sclerosis: markers and targeted treatments. *Acta Reumatol Port*, 41, 18-25.

- CZIRJAK, L., KISS, C. G., LOVEI, C., SUTO, G., VARJU, C., FUZESI, Z., ILLES, T. & NAGY, Z. 2005. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol*, 23, 801-8.
- DE ALMEIDA CHAVES, S., POREL, T., MOUNIE, M., ALRIC, L., ASTUDILLO, L., HUART, A., LAIREZ, O., MICHAUD, M., PREVOT, G., RIBES, D., SAILLER, L., GACHES, F., ADOUE, D. & PUGNET, G. 2021. Sine scleroderma, limited cutaneous, and diffused cutaneous systemic sclerosis survival and predictors of mortality. *Arthritis Res Ther*, 23, 295.
- DEHNE, A. 2002. Säurebedingte Erkrankungen: Modernes Therapiemanagement. *Dtsch Arztebl International*, 99, -8154-.
- DEIN, E., KUO, P. L., HONG, Y. S., HUMMERS, L. K., MECOLI, C. A. & MCMAHAN, Z. H. 2019. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 49, 405-410.
- DEL ROSSO, A. & MADDALI-BONGI, S. 2014. Oral health in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 53, 1355-6.
- DENTON, C. P. 2015. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 33, S3-7.
- DENTON, C. P. & KHANNA, D. 2017. Systemic sclerosis. *Lancet*, 390, 1685-1699.
- DERK, C. T., RASHEED, M., SPIEGEL, J. R. & JIMENEZ, S. A. 2005. Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 32, 637-41.
- DIOT, E., LESIRE, V., GUILMOT, J. L., METZGER, M. D., PILORE, R., ROGIER, S., STADLER, M., DIOT, P., LEMARIE, E. & LASFARGUES, G. 2002. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med*, 59, 545-9.
- DOMSIC, R. T., NIHTYANOVA, S. I., WISNIEWSKI, S. R., FINE, M. J., LUCAS, M., KWOH, C. K., DENTON, C. P. & MEDSGER, T. A., JR. 2016. Derivation and External Validation of a Prediction Rule for Five-Year Mortality in Patients With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, 68, 993-1003.
- DOUGHERTY, D. H., KWAKKENBOS, L., CARRIER, M. E., SALAZAR, G., ASSASSI, S., BARON, M., BARTLETT, S. J., FURST, D. E., GOTTESMAN, K., VAN DEN HOOGEN, F., MALCARNE, V. L., MOUTHON, L., NIELSON, W. R., POIRAUDEAU, S., SAUVE, M., BOIRE, G., BRUNS, A., CHUNG, L., DENTON, C., DUNNE, J. V., FORTIN, P., FRECH, T., GILL, A., GORDON, J., HERRICK, A. L., HINCHCLIFF, M., HUDSON, M., JOHNSON, S. R., JONES, N., KAJAJA, S., LARCHE, M., MANNING, J., POPE, J., SPIERA, R., STEEN, V., SUTTON, E., THORNE, C., WILCOX, P., THOMBS, B. D., MAYES, M. D. & INVESTIGATORS, S. 2018. The Scleroderma Patient-Centered Intervention Network Cohort: baseline clinical features and comparison with other large scleroderma cohorts. *Rheumatology (Oxford)*, 57, 1623-1631.
- EBATA, S., YOSHIZAKI, A., OBA, K., KASHIWABARA, K., UEDA, K., UEMURA, Y., WATADANI, T., FUKASAWA, T., MIURA, S., YOSHIZAKI-OGAWA, A., OKIYAMA, N., KODERA, M., HASEGAWA, M. & SATO, S. 2022. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label

- extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*, 4, e546-e555.
- EBERT, E. C. 2008. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 11, 64-9.
- ELHAI, M., MEUNE, C., BOUBAYA, M., AVOUAC, J., HACHULLA, E., BALBIR-GURMAN, A., RIEMEKASTEN, G., AIRO, P., JOVEN, B., VETTORI, S., COZZI, F., ULLMAN, S., CZIRJAK, L., TIKLY, M., MULLER-LADNER, U., CARAMASCHI, P., DISTLER, O., IANNONE, F., ANANIEVA, L. P., HESSELSTRAND, R., BECVAR, R., GABRIELLI, A., DAMJANOV, N., SALVADOR, M. J., RICCIERI, V., MIHAI, C., SZUCS, G., WALKER, U. A., HUNZELMANN, N., MARTINOVIC, D., SMITH, V., MULLER, C. S., MONTECUCCO, C. M., OPRIS, D., INGEGNOLI, F., VLACHOYIANNOPOULOS, P. G., STAMENKOVIC, B., ROSATO, E., HEITMANN, S., DISTLER, J. H. W., ZENONE, T., SEIDEL, M., VACCA, A., LANGHE, E., NOVAK, S., CUTOLO, M., MOUTHON, L., HENES, J., CHIZZOLINI, C., MUHLEN, C. A. V., SOLANKI, K., REDNIC, S., STAMP, L., ANIC, B., SANTAMARIA, V. O., DE SANTIS, M., YAVUZ, S., SIFUENTES-GIRALDO, W. A., CHATELUS, E., STORK, J., LAAR, J. V., LOYO, E., GARCIA DE LA PENA LEFEBVRE, P., EYERICH, K., COSENTINO, V., ALEGRE-SANCHO, J. J., KOWAL-BIELECKA, O., REY, G., MATUCCI-CERINIC, M., ALLANORE, Y. & GROUP, E. 2017. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76, 1897-1905.
- ENGLERT, H., JOYNER, E., BADE, R., THOMPSON, M., MORRIS, D., CHAMBERS, P., CARROLL, G. & MANOLIOS, N. 2005. Systemic scleroderma: a spatiotemporal clustering. *Intern Med J*, 35, 228-33.
- ERASMUS, L. D. 1957. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med*, 3, 209-31.
- FACKLER, W. K., OURS, T. M., VAEZI, M. F. & RICHTER, J. E. 2002. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, 122, 625-32.
- FARBER, H. W. & LOSCALZO, J. 2005. Mechanism of disease: Pulmonary hypertension. *Discov Med*, 5, 80-7.
- FARINA, A., CIRONE, M., YORK, M., LENNA, S., PADILLA, C., MCLAUGHLIN, S., FAGGIONI, A., LAFYATIS, R., TROJANOWSKA, M. & FARINA, G. A. 2014. Epstein-Barr virus infection induces aberrant TLR activation pathway and fibroblast-myofibroblast conversion in scleroderma. *J Invest Dermatol*, 134, 954-964.
- FAVALLI, E., INGEGNOLI, F., ZENI, S., FARE, M. & FANTINI, F. 2001. [HLA typing in systemic sclerosis]. *Reumatismo*, 53, 210-214.
- FERRI, C., SEBASTIANI, M., LO MONACO, A., IUDICI, M., GIUGGIOLI, D., FURINI, F., MANFREDI, A., CUOMO, G., SPINELLA, A., COLACI, M., GOVONI, M. & VALENTINI, G. 2014. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev*, 13, 1026-34.
- FLEISCHMAJER, R., PERLISH, J. S. & REEVES, J. R. 1977. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum*, 20, 975-84.

- FOOCHAROEN, C., CHUNLERTRITH, K., MAIRIANG, P., MAHAKKANUKRAUH, A., SUWANNAROJ, S., NAMVIJIT, S., WANTHA, O. & NANAGARA, R. 2017. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*, 56, 214-222.
- FRECH, T., KHANNA, D., MARKEWITZ, B., MINEAU, G., PIMENTEL, R. & SAWITZKE, A. 2010. Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 62, 2109-16.
- FRECH, T. M. & MAR, D. 2018. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 44, 15-28.
- FREEDBERG, D. E., KIM, L. S. & YANG, Y. X. 2017. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 152, 706-715.
- FUSCHIOTTI, P. 2016. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Immunotargets Ther*, 5, 21-35.
- FUSCHIOTTI, P., LARREGINA, A. T., HO, J., FEGHALI-BOSTWICK, C. & MEDSGER, T. A., JR. 2013. Interleukin-13-producing CD8+ T cells mediate dermal fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 65, 236-46.
- FYNNE, L., WORSOE, J., GREGERSEN, T., SCHLAGETER, V., LAURBERG, S. & KROGH, K. 2011. Gastrointestinal transit in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol*, 46, 1187-93.
- GALETTI, I., NUNZIO, S. D., BROGELLI, L., MIRISOLA, V. & GARBAGNATI, C. 2021. How do systemic sclerosis manifestations influence patients' lives? Results from a survey on patients and caregivers. *Curr Med Res Opin*, 37, 5-15.
- GALLUCCIO, F., MULLER-LADNER, U., FURST, D. E., KHANNA, D. & MATUCCI-CERINIC, M. 2017. Points to consider in renal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 56, v49-v52.
- GARABRANT, D. H., LACEY, J. V., JR., LAING, T. J., GILLESPIE, B. W., MAYES, M. D., COOPER, B. C. & SCHOTTENFELD, D. 2003. Scleroderma and solvent exposure among women. *Am J Epidemiol*, 157, 493-500.
- GELBER, A. C., PILLEMER, S. R., BAUM, B. J., WIGLEY, F. M., HUMMERS, L. K., MORRIS, S., ROSEN, A. & CASCIOLA-ROSEN, L. 2006. Distinct recognition of antibodies to centromere proteins in primary Sjogren's syndrome compared with limited scleroderma. *Ann Rheum Dis*, 65, 1028-32.
- GERMOLEC, D., KONO, D. H., PFAU, J. C. & POLLARD, K. M. 2012. Animal models used to examine the role of the environment in the development of autoimmune disease: findings from an NIEHS Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*, 39, 285-93.
- GHRENASSIA, E., AVOUAC, J., KHANNA, D., DERK, C. T., DISTLER, O., SULIMAN, Y. A., AIRO, P., CARREIRA, P. E., FOTI, R., GRANEL, B., BEREZNE, A., CABANE, J., INGEGNOLI, F., ROSATO, E.,

- CARAMASCHI, P., HESSELSTRAND, R., WALKER, U. A., ALEGRE-SANCHO, J. J., ZARROUK, V., AGARD, C., RICCIERI, V., SCHIOPU, E., GLADUE, H., STEEN, V. D. & ALLANORE, Y. 2014. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol*, 41, 99-105.
- GOLDBLATT, F., GORDON, T. P. & WATERMAN, S. A. 2002. Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma. *Gastroenterology*, 123, 1144-50.
- GORLOVA, O., MARTIN, J. E., RUEDA, B., KOELEMAN, B. P., YING, J., TERUEL, M., DIAZ-GALLO, L. M., BROEN, J. C., VONK, M. C., SIMEON, C. P., ALIZADEH, B. Z., COENEN, M. J., VOSKUYL, A. E., SCHUERWEGH, A. J., VAN RIEL, P. L., VANTHUYNE, M., VAN 'T SLOT, R., ITALIAANDER, A., OPHOFF, R. A., HUNZELMANN, N., FONOLLOSA, V., ORTEGO-CENTENO, N., GONZALEZ-GAY, M. A., GARCIA-HERNANDEZ, F. J., GONZALEZ-ESCRIBANO, M. F., AIRO, P., VAN LAAR, J., WORTHINGTON, J., HESSELSTRAND, R., SMITH, V., DE KEYSER, F., HOUSSIAU, F., CHEE, M. M., MADHOK, R., SHIELS, P. G., WESTHOVENS, R., KREUTER, A., DE BAERE, E., WITTE, T., PADYUKOV, L., NORDIN, A., SCORZA, R., LUNARDI, C., LIE, B. A., HOFFMANN-VOLD, A. M., PALM, O., GARCIA DE LA PENNA, P., CARREIRA, P., SPANISH SCLERODERMA, G., VARGA, J., HINCHCLIFF, M., LEE, A. T., GOURH, P., AMOS, C. I., WIGLEY, F. M., HUMMERS, L. K., NELSON, J. L., RIEMEKASTEN, G., HERRICK, A., BERETTA, L., FONSECA, C., DENTON, C. P., GREGERSEN, P. K., AGARWAL, S., ASSASSI, S., TAN, F. K., ARNETT, F. C., RADSTAKE, T. R., MAYES, M. D. & MARTIN, J. 2011. Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. *PLoS Genet*, 7, e1002178.
- GRUSCHWITZ, M., VON DEN DRIESCH, P., KELLNER, I., HORNSTEIN, O. P. & STERRY, W. 1992. Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*, 27, 169-77.
- GUNTHER, J., KILL, A., BECKER, M. O., HEIDECHE, H., RADEMACHER, J., SIEGERT, E., RADIC, M., BURMESTER, G. R., DRAGUN, D. & RIEMEKASTEN, G. 2014. Angiotensin receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL-8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*, 16, R65.
- GYGER, G. & BARON, M. 2015. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am*, 41, 459-73.
- HAMAGUCHI, Y., KODERA, M., MATSUSHITA, T., HASEGAWA, M., INABA, Y., USUDA, T., KUWANA, M., TAKEHARA, K. & FUJIMOTO, M. 2015. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheumatol*, 67, 1045-52.
- HAMBURGER, J. 2016. Orofacial manifestations in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 30, 826-850.

- HANSI, N., THOUA, N., CARULLI, M., CHAKRAVARTY, K., LAL, S., SMYTH, A., HERRICK, A., OGUNBIYI, O., SHAFFER, J., MCLAUGHLIN, J., DENTON, C., ONG, V., EMMANUEL, A. V. & MURRAY, C. D. 2014. Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 32, S-214-21.
- HAQUE, A. & HUGHES, M. 2020. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*, 20, 580-587.
- HENDEL, L., HAGE, E., HENDEL, J. & STENTOFT, P. 1992. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 6, 565-77.
- HERRICK, A. L. & CUTOLO, M. 2010. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 62, 2595-604.
- HEYT, G. J., OH, M. K., ALEMZADEH, N., RIVERA, S., JIMENEZ, S. A., RATTAN, S., COHEN, S. & DIMARINO, A. J., JR. 2004. Impaired rectoanal inhibitory response in scleroderma (systemic sclerosis): an association with fecal incontinence. *Dig Dis Sci*, 49, 1040-5.
- HO, K. T. & REVEILLE, J. D. 2003. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*, 5, 80-93.
- HORIMOTO, A. M. C., MATOS, E. N. N., COSTA, M. R. D., TAKAHASHI, F., REZENDE, M. C., KANOMATA, L. B., LOCATELLI, E. P. P., FINOTTI, L. T., MAEGAWA, F. K. M., RONDON, R. M. R., MACHADO, N. P., COUTO, F., FIGUEIREDO, T. P. A., OVIDIO, R. A. & COSTA, I. P. D. 2017. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 57, 107-114.
- HORSLEY-SILVA, J. L., UMAR, S. B., VELA, M. F., GRIFFING, W. L., PARISH, J. M., DIBASE, J. K. & CROWELL, M. D. 2019. The impact of gastroesophageal reflux disease symptoms in scleroderma: effects on sleep quality. *Dis Esophagus*, 32.
- HOYLES, R. K., ELLIS, R. W., WELLSBURY, J., LEES, B., NEWLANDS, P., GOH, N. S., ROBERTS, C., DESAI, S., HERRICK, A. L., MCHUGH, N. J., FOLEY, N. M., PEARSON, S. B., EMERY, P., VEALE, D. J., DENTON, C. P., WELLS, A. U., BLACK, C. M. & DU BOIS, R. M. 2006. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*, 54, 3962-70.
- HUDSON, M., LO, E., LU, Y., HERCZ, D., BARON, M., STEELE, R. & CANADIAN SCLERODERMA RESEARCH, G. 2011. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 63, 230-8.
- HUGHES, M., ALLANORE, Y., CHUNG, L., PAULING, J. D., DENTON, C. P. & MATUCCI-CERINIC, M. 2020. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 16, 208-221.
- HUNG, E. W., MAYES, M. D., SHARIF, R., ASSASSI, S., MACHICAO, V. I., HOSING, C., ST CLAIR, E. W., FURST, D. E., KHANNA, D., FORMAN, S., MINEISHI, S., PHILLIPS, K., SEIBOLD, J. R., BREDESON, C., CSUKA, M. E., NASH, R. A., WENER, M. H., SIMMS, R., BALLEEN, K.,

- LECLERCQ, S., STOREK, J., GOLDMUNTZ, E., WELCH, B., KEYES-ELSTEIN, L., CASTINA, S., CROFFORD, L. J., MCSWEENEY, P. & SULLIVAN, K. M. 2013. Gastric antral vascular ectasia and its clinical correlates in patients with early diffuse systemic sclerosis in the SCOT trial. *J Rheumatol*, 40, 455-60.
- HUNZELMANN, N., GENTH, E., KRIEG, T., LEHMACHER, W., MELCHERS, I., MEURER, M., MOINZADEH, P., MULLER-LADNER, U., PFEIFFER, C., RIEMEKASTEN, G., SCHULZE-LOHOFF, E., SUNDERKOETTER, C., WEBER, M., WORM, M., KLAUS, P., RUBBERT, A., STEINBRINK, K., GRUNDT, B., HEIN, R., SCHARFFETTER-KOCHANER, K., HINRICHS, R., WALKER, K., SZEIMIES, R. M., KARRER, S., MULLER, A., SEITZ, C., SCHMIDT, E., LEHMANN, P., FOELDVARI, I., REICHENBERGER, F., GROSS, W. L., KUHN, A., HAUST, M., REICH, K., BOHM, M., SAAR, P., FIERLBECK, G., KOTTER, I., LORENZ, H. M., BLANK, N., GRAFENSTEIN, K., JUCHE, A., ABERER, E., BALI, G., FIEHN, C., STADLER, R., BARTELS, V. & REGISTRY OF THE GERMAN NETWORK FOR SYSTEMIC, S. 2008a. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)*, 47, 1185-92.
- HUNZELMANN, N., GENTH, E., KRIEG, T., MEURER, M., MELCHERS, I., MOINZADEH, P., PFEIFFER, C., RIEMEKASTEN, G., SCHULZE-LOHOFF, E., SUNDERKOETTER, C., MULLER-LADNER, U. & GERMAN NETWORK FOR SYSTEMIC, S. 2008b. [Organ-specific diagnosis in patients with systemic sclerosis: Recommendations of the German Network for Systemic Sclerosis (DNSS)]. *Z Rheumatol*, 67, 334-6, 337-40.
- ISOLA, G., MIGLIORATI, M., DALESSANDRI, D. & MATARESE, G. 2018. Systemic Sclerosis: Small mouth, big burden? *Autoimmun Rev*, 17, 323-324.
- JAAFAR, S., LESCOAT, A., HUANG, S., GORDON, J., HINCHCLIFF, M., SHAH, A. A., ASSASSI, S., DOMSIC, R., BERNSTEIN, E. J., STEEN, V., ELLIOTT, S., HANT, F., CASTELINO, F. V., SHANMUGAM, V. K., CORREIA, C., VARGA, J., NAGARAJA, V., ROOFER, D., FRECH, T. & KHANNA, D. 2021. Clinical characteristics, visceral involvement, and mortality in at-risk or early diffuse systemic sclerosis: a longitudinal analysis of an observational prospective multicenter US cohort. *Arthritis Res Ther*, 23, 170.
- JAEGER, V. K., VALENTINI, G., HACHULLA, E., COZZI, F., DISTLER, O., AIRO, P., CZIRJAK, L., ALLANORE, Y., SIEGERT, E., ROSATO, E., MATUCCICERINIC, M., CAIMMI, C., HENES, J., CARREIRA, P. E., SMITH, V., DEL GALDO, F., DENTON, C. P., ULLMAN, S., DE LANGHE, E., RICCIERI, V., ALEGRE-SANCHO, J. J., REDNIC, S., MULLER-LADNER, U., WALKER, U. A. & COAUTHORS, E. 2018. Brief Report: Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study. *Arthritis Rheumatol*, 70, 1829-1834.
- JAEGER, V. K., WIRZ, E. G., ALLANORE, Y., ROSSBACH, P., RIEMEKASTEN, G., HACHULLA, E., DISTLER, O., AIRO, P., CARREIRA, P. E., BALBIR GURMAN, A., TIKLY, M., VETTORI, S., DAMJANOV, N., MULLER-LADNER, U., DISTLER, J. H., LI, M., WALKER, U. A. & CO-AUTHORS,

- E. 2016. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One*, 11, e0163894.
- JAFFIN, B. W., CHANG, P. & SPIERA, H. 1997. Fecal incontinence in scleroderma. Clinical features, anorectal manometric findings, and their therapeutic implications. *J Clin Gastroenterol*, 25, 513-7.
- JIANG, H., XIAO, R., LIAN, X., KANEKURA, T., LUO, Y., YIN, Y., ZHANG, G., YANG, Y., WANG, Y., ZHAO, M. & LU, Q. 2012. Demethylation of TNFSF7 contributes to CD70 overexpression in CD4+ T cells from patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol*, 143, 39-44.
- JORDAN, S., DISTLER, J. H., MAURER, B., HUSCHER, D., VAN LAAR, J. M., ALLANORE, Y., DISTLER, O. & GROUP, E. R. S. 2015. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*, 74, 1188-94.
- JOSEPH, C. G., DARRAH, E., SHAH, A. A., SKORA, A. D., CASCIOLA-ROSEN, L. A., WIGLEY, F. M., BOIN, F., FAVA, A., THOBURN, C., KINDE, I., JIAO, Y., PAPADOPOULOS, N., KINZLER, K. W., VOGELSTEIN, B. & ROSEN, A. 2014. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science*, 343, 152-7.
- JUNG, S., MARTIN, T., SCHMITTBUHL, M. & HUCK, O. 2017. The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management. *Oral Dis*, 23, 424-439.
- KAHALEH, M. B., OSBORN, I. & LEROY, E. C. 1981. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med*, 94, 482-4.
- KARAMANOLIS, G. P., PANOPOULOS, S., KARLAFTIS, A., DENAXAS, K., KAMBEROGLU, D., SFIKAKIS, P. P. & LADAS, S. D. 2015. Beneficial effect of the 5-HT1A receptor agonist buspirone on esophageal dysfunction associated with systemic sclerosis: A pilot study. *United European Gastroenterol J*, 3, 266-71.
- KATO, R., NAKAJIMA, K., TAKAHASHI, T., MIYAZAKI, Y., MAKINO, T., KUROKAWA, Y., YAMASAKI, M., TAKIGUCHI, S., MORI, M. & DOKI, Y. 2016. A case of advanced systemic sclerosis with severe GERD successfully treated with acotiamide. *Surg Case Rep*, 2, 36.
- KATZ, P. O. & ZAVALA, S. 2010. Proton pump inhibitors in the management of GERD. *J Gastrointest Surg*, 14 Suppl 1, S62-6.
- KAWAGUCHI, Y., SUZUKI, K., HARA, M., HIDAKA, T., ISHIZUKA, T., KAWAGOE, M. & NAKAMURA, H. 1994. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 53, 506-10.
- KHANNA, D., DENTON, C. P., JAHREIS, A., VAN LAAR, J. M., FRECH, T. M., ANDERSON, M. E., BARON, M., CHUNG, L., FIERLBECK, G., LAKSHMINARAYANAN, S., ALLANORE, Y., POPE, J. E., RIEMEKASTEN, G., STEEN, V., MULLER-LADNER, U., LAFYATIS, R., STIFANO, G., SPOTSWOOD, H., CHEN-HARRIS, H., DZIADEK, S., MORIMOTO, A., SORNASSE, T., SIEGEL, J. & FURST, D. E. 2016. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic

- sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*, 387, 2630-2640.
- KHANNA, D., GEORGES, G. E. & COURIEL, D. R. 2014. Autologous hematopoietic stem cell therapy in severe systemic sclerosis: ready for clinical practice? *JAMA*, 311, 2485-7.
- KHANNA, D., LIN, C. J. F., FURST, D. E., GOLDIN, J., KIM, G., KUWANA, M., ALLANORE, Y., MATUCCI-CERINIC, M., DISTLER, O., SHIMA, Y., VAN LAAR, J. M., SPOTSWOOD, H., WAGNER, B., SIEGEL, J., JAHREIS, A., DENTON, C. P. & FOCU, S. I. 2020. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 8, 963-974.
- KHANNA, D., SPINO, C., 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. *Arthritis & Rheumatology*, 2022. Wiley 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, 1045-1047.
- KIA, L. & KAHRILAS, P. J. 2016. Therapy: Risks associated with chronic PPI use - signal or noise? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 13, 253-4.
- KIMMEL, J. N., CARLSON, D. A., HINCHCLIFF, M., CARNS, M. A., AREN, K. A., LEE, J. & PANDOLFINO, J. E. 2016. The association between systemic sclerosis disease manifestations and esophageal high-resolution manometry parameters. *Neurogastroenterol Motil*, 28, 1157-65.
- KLEIN-WEIGEL, P., OPITZ, C. & RIEMEKASTEN, G. 2011. Systemic sclerosis - a systematic overview: part 1 - disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recommendations for diagnosis and surveillance. *Vasa*, 40, 6-19.
- KNAS, M., ZALEWSKA, A., WASZKIEWICZ, N., SZULIMOWSKA, J., DZIEZCIOL, J., SIERAKOWSKI, S. & WASZKIEL, D. 2014. Salivary: flow and proteins of the innate and adaptive immunity in the limited and diffused systemic sclerosis. *J Oral Pathol Med*, 43, 521-9.
- KNOOP, H., ARINIR, U., KREUTER, A., WALTHER, J. W., SCHULTZE-WERNINGHAUS, G. & ROHDE, G. 2009. [Lung impairment in systemic sclerosis]. *Pneumologie*, 63, 497-507.
- KOMOCSI, A., VOROBCSUK, A., FALUDI, R., PINTER, T., LENKEY, Z., KOLTO, G. & CZIRJAK, L. 2012. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*, 51, 1027-36.
- KOWAL-BIELECKA, O., FRANSEN, J., AVOUAC, J., BECKER, M., KULAK, A., ALLANORE, Y., DISTLER, O., CLEMENTS, P., CUTOLO, M., CZIRJAK, L., DAMJANOV, N., DEL GALDO, F., DENTON, C. P., DISTLER, J. H. W., FOELDVARI, I., FIGELSTONE, K., FRERIX, M., FURST, D. E., GUIDUCCI, S., HUNZELMANN, N., KHANNA, D., MATUCCI-CERINIC, M., HERRICK, A. L., VAN DEN HOOGEN, F., VAN LAAR, J. M., RIEMEKASTEN, G., SILVER, R., SMITH, V., SULLI, A., TARNER, I., TYNDALL, A., WELLING, J., WIGLEY, F., VALENTINI, G., WALKER, U. A., ZULIAN, F., MULLER-LADNER, U. & COAUTHORS, E. 2017. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76, 1327-1339.

- KUCHARZ, E. J. & KOPEC-MEDREK, M. 2017. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med*, 26, 875-880.
- KUMAR, S., SINGH, J., RATTAN, S., DIMARINO, A. J., COHEN, S. & JIMENEZ, S. A. 2017. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 45, 883-898.
- KUO, C. F., SEE, L. C., YU, K. H., CHOU, I. J., TSENG, W. Y., CHANG, H. C., SHEN, Y. M. & LUO, S. F. 2011. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*, 40, 373-8.
- KURIBAYASHI, S., MOTEGI, S. I., HARA, K., SHIMOYAMA, Y., HOSAKA, H., SEKIGUCHI, A., YAMAGUCHI, K., KAWAMURA, O., HISADA, T., ISHIKAWA, O., KUSANO, M. & URAOKA, T. 2019. Relationship between esophageal motility abnormalities and skin or lung involvements in patients with systemic sclerosis. *J Gastroenterol*, 54, 950-962.
- KUWANA, M. 2017. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch*, 84, 56-63.
- KUWANA, M., MEDSGER, T. A., JR. & WRIGHT, T. M. 1995. T and B cell collaboration is essential for the autoantibody response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis. *J Immunol*, 155, 2703-14.
- LAFYATIS, R. 2014. Transforming growth factor beta--at the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 10, 706-19.
- LAZZARONI, M. G., CAVAZZANA, I., COLOMBO, E., DOBROTA, R., HERNANDEZ, J., HESSELSTRAND, R., VARJU, C., NAGY, G., SMITH, V., CARAMASCHI, P., RICCIERI, V., HACHULLA, E., BALBIR-GURMAN, A., CHATELUS, E., ROMANOWSKA-PROCHNICKA, K., ARAUJO, A. C., DISTLER, O., ALLANORE, Y., AIRO, P. & CO-AUTHORS, E. 2017. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol*, 44, 639-647.
- LE GUERN, V., MAHR, A., MOUTHON, L., JEANNERET, D., CARZON, M. & GUILLEVIN, L. 2004. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)*, 43, 1129-37.
- LEPRI, G., GUIDUCCI, S., BELLANDO-RANDONE, S., GIANI, I., BRUNI, C., BLAGOJEVIC, J., CARNESECCHI, G., RADICATI, A., PUCCIANI, F. & MARCO, M. C. 2015. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis*, 74, 124-8.
- LESCOAT, A., HUANG, S., CARREIRA, P. E., SIEGERT, E., DE VRIES-BOUWSTRA, J., DISTLER, J. H. W., SMITH, V., DEL GALDO, F., ANIC, B., DAMJANOV, N., REDNIC, S., RIBI, C., BANCEL, D. F., HOFFMANN-VOLD, A. M., GABRIELLI, A., DISTLER, O., KHANNA, D., ALLANORE, Y. & COLLABORATORS, E. 2023. Cutaneous Manifestations, Clinical Characteristics, and Prognosis of Patients With Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: Data From the International EUSTAR Database. *JAMA Dermatol*, 159, 837-847.

- LIAN, X., XIAO, R., HU, X., KANEKURA, T., JIANG, H., LI, Y., WANG, Y., YANG, Y., ZHAO, M. & LU, Q. 2012. DNA demethylation of CD40I in CD4+ T cells from women with systemic sclerosis: a possible explanation for female susceptibility. *Arthritis Rheum*, 64, 2338-45.
- LLEO, A., MARZORATI, S., ANAYA, J. M. & GERSHWIN, M. E. 2017. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepato Int*, 11, 485-499.
- LOGEE, K. M. & LAKSHMINARAYANAN, S. 2015. Scleroderma renal crisis as an initial presentation of systemic sclerosis: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*, 33, S171-4.
- LUNARDI, C., BASON, C., NAVONE, R., MILLO, E., DAMONTE, G., CORROCHER, R. & PUC CETTI, A. 2000. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med*, 6, 1183-6.
- MA, W. T., CHANG, C., GERSHWIN, M. E. & LIAN, Z. X. 2017. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 83, 95-112.
- MAITRE, A., HOURS, M., BONNETERRE, V., ARNAUD, J., ARSLAN, M. T., CARPENTIER, P., BERGERET, A. & DE GAUDEMARIS, R. 2004. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol*, 31, 2395-401.
- MANETTI, M., ALLANORE, Y., SAAD, M., FATINI, C., COHIGNAC, V., GUIDUCCI, S., ROMANO, E., AIRO, P., CARAMASCHI, P., TINAZZI, I., RICCIERI, V., DELLA ROSSA, A., ABBATE, R., CAPORALI, R., CUOMO, G., VALESINI, G., DIEUDE, P., HACHULLA, E., CRACOWSKI, J. L., TIEV, K., LETENNEUR, L., AMOUYEL, P., LAMBERT, J. C., CHIOCCHIA, G., MARTINEZ, M., IBBA-MANNESCHI, L. & MATUCCI-CERINIC, M. 2012. Evidence for caveolin-1 as a new susceptibility gene regulating tissue fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 71, 1034-41.
- MARIE, I., ANTONIETTI, M., HOUIVET, E., HACHULLA, E., MAUNOURY, V., BIENVENU, B., VIENNOT, S., SMAIL, A., DUHAUT, P., DUPAS, J. L., DOMINIQUE, S., HATRON, P. Y., LEVESQUE, H., BENICHO, J. & DUCROTTE, P. 2014. Gastrointestinal mucosal abnormalities using videocapsule endoscopy in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 40, 189-99.
- MARIE, I., DUCROTTE, P., DENIS, P., MENARD, J. F. & LEVESQUE, H. 2009. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 48, 1314-9.
- MARIE, I., LEROI, A. M., GOURCEROL, G., LEVESQUE, H., MENARD, J. F. & DUCROTTE, P. 2016. Lactose malabsorption in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 44, 1123-1133.
- MARTIN, J. E., CARMONA, F. D., BROEN, J. C., SIMEON, C. P., VONK, M. C., CARREIRA, P., RIOS-FERNANDEZ, R., ESPINOSA, G., VICENTE-RABANEDA, E., TOLOSA, C., GARCIA-HERNANDEZ, F. J., CASTELLVI, I., FONOLLOSA, V., GONZALEZ-GAY, M. A., SAEZ-COMET, L., PORTALES, R. G., DE LA PENA, P. G., FERNANDEZ-CASTRO, M., DIAZ, B., MARTINEZ-ESTUPINAN, L., COENEN, M., VOSKUYL, A. E., SCHUERWEGH, A. J., VANTHUYNE, M., HOUSSIAU, F., SMITH, V., DE

- KEYSER, F., DE LANGHE, E., RIEMEKASTEN, G., WITTE, T., HUNZELMANN, N., KREUTER, A., PALM, O., CHEE, M. M., VAN LAAR, J. M., DENTON, C., HERRICK, A., WORTHINGTON, J., KOELEMAN, B. P., RADSTAKE, T. R., FONSECA, C., MARTIN, J. & SPANISH SCLERODERMA, G. 2012. The autoimmune disease-associated IL2RA locus is involved in the clinical manifestations of systemic sclerosis. *Genes Immun*, 13, 191-6.
- MAYES, M. D. 2003. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*, 29, 239-54.
- MCCRAY, C. J. & MAYES, M. D. 2015. Update on systemic sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 15, 25.
- MCFARLANE, I. M., BHAMRA, M. S., KREPS, A., IQBAL, S., AL-ANI, F., SALADINI-APONTE, C., GRANT, C., SINGH, S., AWWAL, K., KOCI, K., SAPERSTEIN, Y., ARROYO-MERCADO, F. M., LASKAR, D. B. & ATLURI, P. 2018. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Sunnyvale)*, 8.
- MCGREGOR, A. R., WATSON, A., YUNIS, E., PANDEY, J. P., TAKEHARA, K., TIDWELL, J. T., RUGGIERI, A., SILVER, R. M., LEROY, E. C. & MARICQ, H. R. 1988. Familial clustering of scleroderma spectrum disease. *Am J Med*, 84, 1023-32.
- MCMAHAN, Z. H., DOMSIC, R. T., ZHU, L., MEDSGER, T. A., CASCIOLA-ROSEN, L. & SHAH, A. A. 2019. Anti-RNPC-3 (U11/U12) Antibodies in Systemic Sclerosis in Patients With Moderate-to-Severe Gastrointestinal Dysmotility. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 71, 1164-1170.
- MEHRA, S., WALKER, J., PATTERSON, K. & FRITZLER, M. J. 2013. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*, 12, 340-54.
- MIHAI, C., LANDEWE, R., VAN DER HEIJDE, D., WALKER, U. A., CONSTANTIN, P. I., GHERGHE, A. M., IONESCU, R., REDNIC, S., ALLANORE, Y., AVOUAC, J., CZIRJAK, L., HACHULLA, E., RIEMEKASTEN, G., COZZI, F., AIRO, P., CUTOLO, M., MUELLER-LADNER, U., MATUCCI-CERINIC, M. & CO-AUTHORS, E. 2016. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 75, 681-6.
- MILLER, J. B., GANDHI, N., CLARKE, J. & MCMAHAN, Z. 2018. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *J Clin Rheumatol*, 24, 328-337.
- MOINZADEH, P., BONELLA, F., OBERSTE, M., WELIWITAGE, J., BLANK, N., RIEMEKASTEN, G., MULLER-LADNER, U., HENES, J., SIEGERT, E., GUNTHER, C., KOTTER, I., PFEIFFER, C., SCHMALZING, M., ZEIDLER, G., KORSTEN, P., SUSOK, L., JUCHE, A., WORM, M., JANDOVA, I., EHRCHEN, J., SUNDERKOTTER, C., KEYSSER, G., RAMMING, A., SCHMEISER, T., KREUTER, A., LORENZ, H. M., HUNZELMANN, N. & KREUTER, M. 2024. Impact of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease With and Without Pulmonary Hypertension on Survival: A Large Cohort Study of the German Network for Systemic Sclerosis. *Chest*, 165, 132-145.

- MOON, K., KREMS, C., HEUER, T., ROTH, A. & HOFFMANN, I. 2017. Predictors of BMI Vary along the BMI Range of German Adults - Results of the German National Nutrition Survey II. *Obes Facts*, 10, 38-49.
- MUANGCHAN, C., CANADIAN SCLERODERMA RESEARCH, G., BARON, M. & POPE, J. 2013. The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*, 40, 1545-56.
- MUELLER, K. A., MUELLER, II, EPPLER, D., ZUERN, C. S., SEIZER, P., KRAMER, U., KOETTER, I., ROECKEN, M., KANDOLF, R., GAWAZ, M., GEISLER, T., HENES, J. C. & KLINGEL, K. 2015. Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy. *PLoS One*, 10, e0126707.
- MULLER-LADNER, U. 2008. [Systemic sclerosis]. *Internist (Berl)*, 49, 278-85.
- NAKAYAMA, W., JINNIN, M., MAKINO, K., KAJIHARA, I., MAKINO, T., FUKUSHIMA, S., INOUE, Y. & IHN, H. 2012. Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*, 32, 403-7.
- NASSAR, M., GHERNAUTAN, V., NSO, N., NYABERA, A., CASTILLO, F. C., TU, W., MEDINA, L., CIOBANU, C., ALFISHAWY, M., RIZZO, V., ESKAROS, S., MAHDI, M., KHALIFA, M. & EL-KASSAS, M. 2022. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore)*, 101, e31780.
- NIKPOUR, M. & BARON, M. 2014. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opin Rheumatol*, 26, 131-7.
- NIKPOUR, M., STEVENS, W. M., HERRICK, A. L. & PROUDMAN, S. M. 2010. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 24, 857-69.
- OMAIR, M. A. & LEE, P. 2012. Effect of gastrointestinal manifestations on quality of life in 87 consecutive patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 39, 992-6.
- PAKOZDI, A., WILSON, H., BLACK, C. M. & DENTON, C. P. 2009. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol*, 27, 5-8.
- PARODI, A., SESSAREGO, M., GRECO, A., BAZZICA, M., FILACI, G., SETTI, M., SAVARINO, E., INDIVERI, F., SAVARINO, V. & GHIO, M. 2008. Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol*, 103, 1257-62.
- PERRICONE, C., VERSINI, M., BEN-AMI, D., GERTEL, S., WATAD, A., SEGEL, M. J., CECCARELLI, F., CONTI, F., CANTARINI, L., BOGDANOS, D. P., ANTONELLI, A., AMITAL, H., VALESINI, G. & SHOENFELD, Y. 2016. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev*, 15, 354-74.
- PIMENTEL, M., SAAD, R. J., LONG, M. D. & RAO, S. S. C. 2020. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*, 115, 165-178.
- POSTLETHWAITE, A. E., HARRIS, L. J., RAZA, S. H., KODURA, S. & AKHIGBE, T. 2010. Pharmacotherapy of systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*, 11, 789-806.

- RADIC, M., MARTINOVIC KALITERNA, D. & LJUTIC, D. 2006. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 24, 407-12.
- RAJAPAKSE, C. 2016. Pharyngoesophageal dysphagia: an under recognised, potentially fatal, but very treatable feature of systemic sclerosis. *Intern Med J*, 46, 1340-1344.
- RANQUE, B. & MOUTHON, L. 2010. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*, 9, A311-8.
- REINL, W. 1957. [Scleroderma caused by trichloroethylene effects]. *Zentralbl Arbeitsmed*, 7, 58-60.
- REZAI, A., BURESI, M., LEMBO, A., LIN, H., MCCALLUM, R., RAO, S., SCHMULSON, M., VALDOVINOS, M., ZAKKO, S. & PIMENTEL, M. 2017. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*, 112, 775-784.
- RICCIERI, V., STEFANANTONI, K., VASILE, M., MACRI, V., SCIARRA, I., IANNACE, N., ALESSANDRI, C. & VALESINI, G. 2011. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 29, S46-52.
- RICHARDSON, C., AGRAWAL, R., LEE, J., ALMAGOR, O., NELSON, R., VARGA, J., CUTTICA, M. J., DEMATTE, J. D., CHANG, R. W. & HINCHCLIFF, M. E. 2016. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*, 46, 109-14.
- ROBERTS, C. G., HUMMERS, L. K., RAVICH, W. J., WIGLEY, F. M. & HUTCHINS, G. M. 2006. A case-control study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Gut*, 55, 1697-703.
- ROBERTS-THOMSON, P. J., WALKER, J. G., LU, T. Y., ESTERMAN, A., HAKENDORF, P., SMITH, M. D. & AHERN, M. J. 2006. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Intern Med J*, 36, 489-97.
- RODNAN, G. P., BENEDEK, T. G., MEDSGER, T. A., JR. & CAMMARATA, R. J. 1967. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med*, 66, 323-34.
- ROJANA-UDOMSART, A., FABIAN, V., HOLLINGSWORTH, P. N., WALTERS, S. E., ZILKO, P. J. & MASTAGLIA, F. L. 2010. Paraspinal and scapular myopathy associated with scleroderma. *J Clin Neuromuscul Dis*, 11, 213-22.
- ROMAN, S., HOT, A., FABIEN, N., CORDIER, J. F., MIOSSEC, P., NINET, J., MION, F. & RESEAU SCLERODERMIE DES HOSPICES CIVILS DE, L. 2011. Esophageal dysmotility associated with systemic sclerosis: a high-resolution manometry study. *Dis Esophagus*, 24, 299-304.
- ROSA, J. E., SORIANO, E. R., NARVAEZ-PONCE, L., DEL CID, C. C., IMAMURA, P. M. & CATOGGIO, L. J. 2011. Incidence and prevalence of

- systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*, 17, 59-63.
- RUDNICKA, L., CZUWARA, J., BARUSINSKA, A., NOWICKA, U., MAKIELA, B. & JABLONSKA, S. 1996. Implications for the use of topoisomerase I inhibitors in treatment of patients with systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 803, 318-20.
- RUNGGALDIER, D., VAN SCHIE, B., MARTI, S. & BOHLENDER, J. E. 2023. [Current possibilities and challenges in the treatment of laryngopharyngeal reflux]. *HNO*, 71, 294-303.
- SAAR, P. & MULLER-LADNER, U. 2006. [Systemic sclerosis--a challenge in rheumatology]. *Z Rheumatol*, 65, 429-38; quiz 439-40.
- SAKKAS, L. I. & BOGDANOS, D. P. 2016. Systemic sclerosis: New evidence re-enforces the role of B cells. *Autoimmun Rev*, 15, 155-61.
- SAKKAS, L. I., SIMOPOULOU, T., DAOUSSIS, D., LIOSSIS, S. N. & POTAMIANOS, S. 2018. Intestinal Involvement in Systemic Sclerosis: A Clinical Review. *Dig Dis Sci*, 63, 834-844.
- SALAFFI, F., DI CARLO, M., CAROTTI, M., FRATICELLI, P., GABRIELLI, A. & GIOVAGNONI, A. 2018. Relationship between interstitial lung disease and oesophageal dilatation on chest high-resolution computed tomography in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Radiol Med*, 123, 655-663.
- SALAZAR, G. A., ASSASSI, S., WIGLEY, F., HUMMERS, L., VARGA, J., HINCHCLIFF, M., KHANNA, D., SCHIOPU, E., PHILLIPS, K., FURST, D. E., STEEN, V., BARON, M., HUDSON, M., TAILLEFER, S. S., POPE, J., JONES, N., DOCHERTY, P., KHALIDI, N. A., ROBINSON, D., SIMMS, R. W., SILVER, R. M., FRECH, T. M., FESSLER, B. J., MOLITOR, J. A., FRITZLER, M. J., SEGAL, B. M., AL-KASSAB, F., PERRY, M., YANG, J., ZAMANIAN, S., REVEILLE, J. D., ARNETT, F. C., PEDROZA, C. & MAYES, M. D. 2015. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 44, 680-6.
- SALLAM, H., MCNEARNEY, T. A. & CHEN, J. D. 2006. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther*, 23, 691-712.
- SATO, S., FUJIMOTO, M., HASEGAWA, M. & TAKEHARA, K. 2004. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum*, 50, 1918-27.
- SATO, S., HASEGAWA, M., FUJIMOTO, M., TEDDER, T. F. & TAKEHARA, K. 2000. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol*, 165, 6635-43.
- SATTAR, B. & CHOKSHI, R. V. 2019. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep*, 21, 33.
- SAVARINO, E., FURNARI, M., DE BORTOLI, N., MARTINUCCI, I., BODINI, G., GHIO, M. & SAVARINO, V. 2014. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*, 43, e279-91.
- SCHANZ, S., HENES, J., ULMER, A., KOTTER, I., FIERLBECK, G., CLAUSSEN, C. D. & HORGER, M. 2013. Magnetic resonance imaging

- findings in patients with systemic scleroderma and musculoskeletal symptoms. *Eur Radiol*, 23, 212-21.
- SCHIENKIEWITZ, A., MENSINK, G. B. M., KUHNERT, R. & LANGE, C. 2017. Overweight and obesity among adults in Germany. *J Health Monit*, 2, 20-27.
- SCHINKE, S. & RIEMEKASTEN, G. 2019. [Systemic sclerosis]. *Internist (Berl)*, 60, 1251-1269.
- SCHMEISER, T., SAAR, P., JIN, D., NOETHE, M., MULLER, A., SOYDAN, N., HARDT, P. D., JAEGER, C., DISTLER, O., ROEB, E., BRETZEL, R. G. & MULLER-LADNER, U. 2012. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*, 32, 2471-8.
- SELMI, C., LU, Q. & HUMBLE, M. C. 2012. Heritability versus the role of the environment in autoimmunity. *J Autoimmun*, 39, 249-52.
- SHAH, A. A., ROSEN, A., HUMMERS, L., WIGLEY, F. & CASCIOLA-ROSEN, L. 2010. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum*, 62, 2787-95.
- SHAH, J. & SHAHIDULLAH, A. 2018. Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction in Systemic Sclerosis: An Uncommon Presentation. *Case Rep Gastroenterol*, 12, 373-378.
- SHI-WEN, X., DENTON, C. P., DASHWOOD, M. R., HOLMES, A. M., BOUGHARIOS, G., PEARSON, J. D., BLACK, C. M. & ABRAHAM, D. J. 2001. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol*, 116, 417-25.
- SHIM, Y. K. & KIM, N. 2017. The Effect of H₂ Receptor Antagonist in Acid Inhibition and Its Clinical Efficacy. *Korean J Gastroenterol*, 70, 4-12.
- SHIN, J. M., CHO, Y. M. & SACHS, G. 2004. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc*, 126, 7800-11.
- SHIN, J. M. & SACHS, G. 2008. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 10, 528-34.
- SHIRAI, Y., OKAZAKI, Y., INOUE, Y., TAMURA, Y., YASUOKA, H., TAKEUCHI, T. & KUWANA, M. 2015. Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol*, 67, 498-507.
- SILVA, C., SOLANKI, K. K. & WHITE, D. H. N. 2022. The Relationship between Smoking, Raynaud's Phenomenon, Digital Ulcers, and Skin Thickness in the Waikato Systemic Sclerosis Cohort. *Rheumatol Immunol Res*, 3, 84-89.
- SIRCAR, G., GOSWAMI, R. P., SIRCAR, D., GHOSH, A. & GHOSH, P. 2018. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*, 57, 2106-2113.
- SMITH, V., PIETTE, Y., VAN PRAET, J. T., DECUMAN, S., DESCHEPPER, E., ELEWAUT, D. & DE KEYSER, F. 2013. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol*, 40, 52-7.

- SOBANSKI, V., DAUCHET, L., LEFEVRE, G., LAMBERT, M., MORELL-DUBOIS, S., SY, T., HACHULLA, E., HATRON, P. Y., LAUNAY, D. & DUBUCQUOI, S. 2014. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*, 66, 407-17.
- SRIVASTAVA, N., HUDSON, M., TATIBOUET, S., WANG, M., BARON, M., FRITZLER, M. J. & CANADIAN SCLERODERMA RESEARCH, G. 2015. Thinking outside the box--The associations with cutaneous involvement and autoantibody status in systemic sclerosis are not always what we expect. *Semin Arthritis Rheum*, 45, 184-9.
- STARKER, A., KUHNERT, R., HOEBEL, J. & RICHTER, A. 2022. Smoking behaviour and passive smoke exposure of adults - Results from GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit*, 7, 6-20.
- STEEN, V. D. 2005. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 35, 35-42.
- STEEN, V. D. 2014. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*, 43, e305-14.
- STEEN, V. D. & MEDSGER, T. A. 2007. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*, 66, 940-4.
- STEEN, V. D. & MEDSGER, T. A., JR. 2000. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 43, 2437-44.
- STERN, E. K., CARLSON, D. A., FALMAGNE, S., HOFFMANN, A. D., CARNS, M., PANDOLFINO, J. E., HINCHCLIFF, M. & BRENNER, D. M. 2018. Abnormal esophageal acid exposure on high-dose proton pump inhibitor therapy is common in systemic sclerosis patients. *Neurogastroenterol Motil*, 30.
- STRAND, D. S., KIM, D. & PEURA, D. A. 2017. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*, 11, 27-37.
- SZAMOSI, S., SZEKANECZ, Z. & SZUCS, G. 2006. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int*, 26, 1120-4.
- TAMAKI, T., MORI, S. & TAKEHARA, K. 1991. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res*, 283, 366-71.
- TARNER, I. H. & MULLER-LADNER, U. 2009. [Rheumatology 2009]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134, 1340-2.
- TASHKIN, D. P., ELASHOFF, R., CLEMENTS, P. J., GOLDIN, J., ROTH, M. D., FURST, D. E., ARRIOLA, E., SILVER, R., STRANGE, C., BOLSTER, M., SEIBOLD, J. R., RILEY, D. J., HSU, V. M., VARGA, J., SCHRAUFNAGEL, D. E., THEODORE, A., SIMMS, R., WISE, R., WIGLEY, F., WHITE, B., STEEN, V., READ, C., MAYES, M., PARSLEY, E., MUBARAK, K., CONNOLLY, M. K., GOLDEN, J., OLMAN, M., FESSLER, B., ROTHFIELD, N., METERSKY, M. & SCLERODERMA LUNG STUDY RESEARCH, G. 2006. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 354, 2655-66.
- TASHKIN, D. P., ROTH, M. D., CLEMENTS, P. J., FURST, D. E., KHANNA, D., KLEERUP, E. C., GOLDIN, J., ARRIOLA, E., VOLKMANN, E. R., KAFAJA, S., SILVER, R., STEEN, V., STRANGE, C., WISE, R., WIGLEY, F., MAYES, M., RILEY, D. J., HUSSAIN, S., ASSASSI, S., HSU, V. M.,

- PATEL, B., PHILLIPS, K., MARTINEZ, F., GOLDEN, J., CONNOLLY, M. K., VARGA, J., DEMATTE, J., HINCHCLIFF, M. E., FISCHER, A., SWIGRIS, J., MEEHAN, R., THEODORE, A., SIMMS, R., VOLKOV, S., SCHRAUFNAGEL, D. E., SCHOLAND, M. B., FRECH, T., MOLITOR, J. A., HIGHLAND, K., READ, C. A., FRITZLER, M. J., KIM, G. H. J., TSENG, C. H., ELASHOFF, R. M. & SCLERODEMA LUNG STUDY, I. I. I. 2016. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*, 4, 708-719.
- THONHOFER, R., SIEGEL, C., TRUMMER, M. & GRANINGER, W. 2012. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*, 32, 165-8.
- THOUA, N. M., SCHIZAS, A., FORBES, A., DENTON, C. P. & EMMANUEL, A. V. 2011. Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 1596-602.
- TIAN, X. P. & ZHANG, X. 2013. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol*, 19, 7062-8.
- TIKLY, M., RANDS, A., MCHUGH, N., WORDSWORTH, P. & WELSH, K. 2004. Human leukocyte antigen class II associations with systemic sclerosis in South Africans. *Tissue Antigens*, 63, 487-90.
- TROJANOWSKA, M. 2010. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 6, 453-60.
- TSOU, P. S. & SAWALHA, A. H. 2017. Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J Autoimmun*, 83, 73-94.
- VACCA, A., MEUNE, C., GORDON, J., CHUNG, L., PROUDMAN, S., ASSASSI, S., NIKPOUR, M., RODRIGUEZ-REYNA, T. S., KHANNA, D., LAFYATIS, R., MATUCCI-CERINIC, M., DISTLER, O., ALLANORE, Y. & SCLERODERMA CLINICAL TRIAL CONSORTIUM CARDIAC, S. 2014. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 53, 1172-7.
- VAKIL, N. 2012. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs*, 72, 437-45.
- VAN DEN HOOGEN, F., KHANNA, D., FRANSEN, J., JOHNSON, S. R., BARON, M., TYNDALL, A., MATUCCI-CERINIC, M., NADEN, R. P., MEDSGER, T. A., JR., CARREIRA, P. E., RIEMEKASTEN, G., CLEMENTS, P. J., DENTON, C. P., DISTLER, O., ALLANORE, Y., FURST, D. E., GABRIELLI, A., MAYES, M. D., VAN LAAR, J. M., SEIBOLD, J. R., CZIRJAK, L., STEEN, V. D., INANC, M., KOWAL-BIELECKA, O., MULLER-LADNER, U., VALENTINI, G., VEALE, D. J., VONK, M. C., WALKER, U. A., CHUNG, L., COLLIER, D. H., ELLEN CSUKA, M., FESSLER, B. J., GUIDUCCI, S., HERRICK, A., HSU, V. M., JIMENEZ, S., KAHALEH, B., MERKEL, P. A., SIERAKOWSKI, S., SILVER, R. M., SIMMS, R. W., VARGA, J. & POPE, J. E. 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 72, 1747-55.

- VAN LAAR, J. M., FARGE, D., SONT, J. K., NARAGHI, K., MARJANOVIC, Z., LARGHERO, J., SCHUERWEGH, A. J., MARIJT, E. W., VONK, M. C., SCHATTENBERG, A. V., MATUCCI-CERINIC, M., VOSKUYL, A. E., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., DAIKELER, T., KOTTER, I., SCHMALZING, M., MARTIN, T., LIOURE, B., WEINER, S. M., KREUTER, A., DELIGNY, C., DURAND, J. M., EMERY, P., MACHOLD, K. P., SARROT-REYNAULD, F., WARNATZ, K., ADOUE, D. F., CONSTANS, J., TONY, H. P., DEL PAPA, N., FASSAS, A., HIMSEL, A., LAUNAY, D., LO MONACO, A., PHILIPPE, P., QUERE, I., RICH, E., WESTHOVENS, R., GRIFFITHS, B., SACCARDI, R., VAN DEN HOOGEN, F. H., FIBBE, W. E., SOCIE, G., GRATWOHL, A., TYNDALL, A. & GROUP, E. E. S. S. 2014. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 311, 2490-8.
- VAN LEEUWEN, N. M., BOONSTRA, M., FRETHEIM, H., BRUNBORG, C., MIDTVEDT, O., GAREN, T., MOLBERG, O., HUIZINGA, T. W. J., DE VRIES-BOUWSTRA, J. K. & HOFFMAN-VOLD, A. M. 2022. Gastrointestinal symptom severity and progression in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 61, 4024-4034.
- VARGA, J. & ABRAHAM, D. 2007. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*, 117, 557-67.
- VISCHIO, J., SAEED, F., KARIMEDDINI, M., MUBASHIR, A., FEINN, R., CALDITO, G., STRIEGEL, K. & ROTHFIELD, N. 2012. Progression of esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 39, 986-91.
- VOLKMANN, E. R. & MCMAHAN, Z. 2022. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: pathogenesis, assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*, 34, 328-336.
- WALKER, U. A., TYNDALL, A., CZIRJAK, L., DENTON, C., FARGE-BANCEL, D., KOWAL-BIELECKA, O., MULLER-LADNER, U., BOCELLI-TYNDALL, C. & MATUCCI-CERINIC, M. 2007. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 66, 754-63.
- WANG, Y., FAN, P. S. & KAHALEH, B. 2006. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 54, 2271-9.
- WANG, Y. & KAHALEH, B. 2013. Epigenetic repression of bone morphogenetic protein receptor II expression in scleroderma. *J Cell Mol Med*, 17, 1291-9.
- WANG, Y., YANG, Y., LUO, Y., YIN, Y., WANG, Q., LI, Y., KANEKURA, T., WANG, J., LIANG, G., ZHAO, M., LU, Q. & XIAO, R. 2013. Aberrant histone modification in peripheral blood B cells from patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol*, 149, 46-54.
- WIPFF, J., CORIAT, R., MASCIOCCHI, M., CARAMASCHI, P., DERK, C. T., HACHULLA, E., RICCIERI, V., MOUTHON, L., KRASOWSKA, D., ANANYEVA, L. P., KAHAN, A., MATUCCI-CERINIC, M., CHAUSSADE, S. & ALLANORE, Y. 2011. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 1440-4.

- WOJTECZEK, A., DARDZINSKA, J. A., MALGORZEWICZ, S., GRUSZECKA, A. & ZDROJEWSKI, Z. 2020. Prevalence of malnutrition in systemic sclerosis patients assessed by different diagnostic tools. *Clin Rheumatol*, 39, 227-232.
- WOODWORTH, T. G., SULIMAN, Y. A., LI, W., FURST, D. E. & CLEMENTS, P. 2016. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*, 12, 678-691.
- ZAKRZEWSKA, K., CORCIOLI, F., CARLSEN, K. M., GIUGGIOLI, D., FANCI, R., RINIERI, A., FERRI, C. & AZZI, A. 2009. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. *Intervirology*, 52, 279-82.
- ZHANG, M., HOU, Z. K., HUANG, Z. B., CHEN, X. L. & LIU, F. B. 2021. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag*, 17, 305-323.
- ZÖFEL, P. 2001. Statistik verstehen. 1. Auflage: Addison-Wesley Verlag

7 Anhang

7.1 Fragebogen

Allgemeine Fragen

1. Aus welchem Land stammen Sie ursprünglich? _____
2. **Welcher Religion fühlen Sie sich zugehörig?**
 - Christlich
 - Muslimisch
 - Buddhistisch
 - Hinduistisch
 - Atheistisch
 - Andere:

3. **Was entspricht am ehesten Ihrem höchsten Bildungsabschluss?**
 - Ich habe die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen
 - Hauptschule, Realschule oder abgeschlossene Lehre
 - Allgemeine Hochschulreife/ Abitur oder Fachhochschulreife
 - Abschluss einer Fachhochschule, Techniker- oder Meisterschule
 - Hochschulabschluss (Magister, Diplom, Staatsexamen) oder höher
4. **Rauchen Sie?** Ja Nein
 - Ich habe früher geraucht und zwar ca. _____ Schachteln für insgesamt _____ Jahre
 - Wenn ja, wie viel rauchen Sie? [Eine Packung entspricht 20 Zigaretten]
 - 0 bis 10 Zigarette pro Tag
 - 11 bis 20 Zigaretten pro Tag
 - 21 bis 40 Zigaretten pro Tag
 - mehr als 40 Zigaretten pro TagSeit wann: _____ Lebensjahr
5. **Trinken Sie Alkohol:**
 - Nein, nie
 - Ja, gelegentlich am Wochenende
 - Ja, 2- 3x Woche
 - Ja, täglich 1-2 Drinks (1 Drink: 1 Glas Wein oder Bier)

- Ja täglich 2 oder mehr Drinks
- 6. Wie alt sind Sie heute? _____ Jahre
- 7. Wie alt waren Sie als Ihre Erkrankung ausbrach? _____ Jahre
- 8. **Wie groß sind Sie?** _____ cm
- 9. **Wie ist ihr aktuelles Gewicht?** _____ kg
- 10. **Bitte geben Sie nachfolgend Ihre körperliche Aktivität im Alltag bzw.**

Beruf an:

- Leichte körperliche Aktivität - überwiegend sitzende Tätigkeit wie Büro-/Schreibtischarbeiten, Laborarbeit, PKW-Fahrer, leichte Fließbandarbeit, Lehrer, Student, Schuler, Wissenschaftler; Haushaltsführung bis zu 3 Personen
 - Mittelschwere körperliche Aktivität - Autoschlosser, Verkäufer, Anstreicher, vorwiegend Stehberufe
 - Schwere körperliche Aktivität - landwirtschaftliche Tätigkeit, Masseur, schwere Handwerksberufe
 - Schwerste körperliche Aktivität - Waldarbeiter, Steinarbeiter, Stahlarbeiter, Hochofenarbeiter etc.
11. **An welchen anderen Erkrankungen leiden Sie?**
- Zuckererkrankung (Diabetes mellitus)
 - Krebserkrankung,
welche: _____
 - Nahrungsmittelintoleranz (z.B. Laktose): _____
 - Hyperurikämie (Harnsäure ↑; Gicht)

Fragen zur Ernährung

12. **Bitte geben Sie im Folgenden Probleme der Verdauung an:**
- Ich leide unter Durchfällen/dünnen Stuhlgang
 - Ich leide unter Verstopfung
 - Ich leide unter Durchfall und Verstopfung (im Wechsel)
 - Ich leide unter Stuhlinkontinenz

13. Hat sich seit Krankheitsbeginn Ihr Appetit verändert?

- Gleich
- Verstärkt
- Vermindert

14. Hat sich seit Ausbruch der Erkrankung Ihr Gewicht verändert?

- Zugenommen
- Abgenommen
- Gleiches Gewicht

15. Wie wäre Ihr Wunschgewicht? _____ kg

- Ich muss gezielt mehr essen, mich anderes ernähren um mein Gewicht zu halten, da ich sonst permanent abnehmen würde
- Ich muss gezielt reduziert essen um mein Gewicht zu halten, da ich sonst permanent zunehmen würde
- Ich habe keine Probleme mit der Ernährung

16. Bitte geben Sie nachfolgend Ihre übliche Ernährungsweise an:

- Mischköstler - Verzehr von pflanzlichen sowie tierischen Nahrungsmitteln
- Ovo-Vegetarier - Verzehr von pflanzlichen Nahrungsmitteln sowie Eiern
- Lacto-Vegetarier - Verzehr von pflanzlichen Nahrungsmitteln sowie Milch und Milchprodukten
- Ovo-Lacto-Vegetarier - Verzehr von pflanzlichen Nahrungsmitteln, Eiern sowie Milch und Milchprodukten
- Veganer - Verzehr von ausschließlich pflanzlichen Nahrungsmitteln

17. Haben Sie Probleme ein belegtes Brötchen (z.B. Burger) zu essen?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)
- 1 (fast nie)
- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)

18. Haben Sie bestimmte Speisen aufgrund Ihrer Beschwerden gemieden?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)

- 1 (fast nie)
- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)
- Welche: _____

19. Mussten Sie ein Essen wegen Ihrer Beschwerden unterbrechen?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)
- 1 (fast nie)
- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)

20. Haben die Speisen weniger Geschmack?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)
- 1 (fast nie)
- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)

21. Haben Sie offene Stellen (Ulzerationen) an Mund-, Wangenschleimhaut oder Zahnfleisch verspürt?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)
- 1 (fast nie)
- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)

Platz für freie Anmerkungen zur Ernährung

Fragen zu Sodbrennen

22. Haben Sie ein brennendes Gefühl, das vom Bauch oder der Brust bis zum Hals aufsteigt?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)
- 1 (fast nie)

- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)

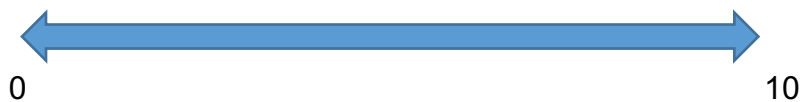
23. Wachen Sie nachts auf und haben das Gefühl zu ersticken?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)
- 1 (fast nie)
- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)

24. Haben Sie das Gefühl, dass Essen oder Säure zurück in Nase oder Mund kommt?

- 0 (niemals oder trifft nicht auf mich zu)
- 1 (fast nie)
- 2 (gelegentlich)
- 3 (ziemlich oft)
- 4 (sehr oft)

25. Auf einer Skala von 0 - 10: Wie sehr beeinträchtigt Sie das Sodbrennen? (0 Keine Beeinträchtigung, 10 extrem starke Beeinträchtigung)



26. Wie stark sind die Schmerzen durch das Sodbrennen? (0 Keine Schmerzen, 10 extrem starke Schmerzen)



27. Nehmen Sie Medikamente gegen Sodbrennen?

- Nein
- Pantoprazol (Gastrozol®, Pantoprazol NYC®, Rifun®)
- Omeprazol (Antra MUPS®, Gastracid®, Omep®, Ulcozol®, Ulnor®)
- Esomeprazol (Esomep®, Nexium®, Durotiv®)

- Ranitidin (Junizac® , Ranitic® , Sostril® , Zantic®)
- Schüssler Salze
- Milch
- Andere _____

Welche Dosierung ?

- 1x pro Tag, 20 mg
- 2x pro Tag , 80 mg
- Andere _____

28. **Sind Sie mit Ihren obengenannten Medikation zufrieden? (0 nicht zufrieden, 10 sehr zufrieden)**



0

10

29. **Gibt es sonst Maßnahmen welche Ihr Sodbrennen verbessern?**

8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Rheumatologie, Innere Medizin II der medizinischen Klinik der Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Jörg Henes und Dr.med. Ann-Kathrin Pecher durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Jörg Henes

Die statistische Auswertung wurde von mir selbständig nach Beratung durch das Institut für Biometrie Universität Tübingen durchgeführt

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. Jörg Henes und Dr.med. Ann-Kathrin Pecher verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 06.05.2025

Himatur Wolfer

9 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank an Prof. Dr. Jörg Henes für die Betreuung und Unterstützung während meiner Doktorarbeit und im Allgemeinen während meines ganzen Studiums. Zudem herzlichen Dank an Dr. med. Ann-Christin Pecher für die weitere Unterstützung und Verbesserungsvorschläge.

Ich danke allen Mitarbeitern in Rheumaambulanz für die Hilfe und Unterstützung.

Ganz besonders danke ich Fred, meinem Mann, für die Unterstützung und Ermutigung zur Fertigstellung meiner Arbeit. Durch das parallele Schreiben unserer jeweiligen Doktorarbeiten konnten wir uns gegenseitig motivieren und bestärken.