

Diplomarbeit

**Geschlechtsbezogene Unterschiede im Phänotyp von
Patientinnen und Patienten mit systemischer Sklerose
im südöstlichen Österreich
basierend auf Auswertungen der Krankenhausdatenbanken
openMEDOCS und RCQM 2004-2023**

eingereicht von

Hanna Elisabeth Kronsteiner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florentine Moazed-Fürst

Univ. FÄ Dr. med. univ. Sabine Zenz

Graz, am 25.06.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 25.06.2025

Hanna Elisabeth Kronsteiner eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich bei der Ausführung und Fertigstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Allen voran gilt mein besonderer Dank meinen Betreuerinnen Frau Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florentine Moazed-Fürst und Univ. FÄ Dr. med. univ. Sabine Zenz, bei denen ich mit meinen Fragen jederzeit auf offene Ohren gestoßen bin und die mir mit fachlicher Expertise und konstruktivem Feedback geholfen haben.

Ein weiterer Dank gilt Frau Sen.Scientist Dipl.-Ing. Dr. Regina Riedl, die mir bei statistischen Fragestellungen stets geduldig zur Seite stand.

Ebenso danke ich meinen Kommilitoninnen und Kommilitonen, die im Laufe des Studiums zu Freundinnen und Freunden geworden sind. Gemeinsam haben wir nicht nur so manche Prüfung bestanden, sondern auch die Höhen und Tiefen der letzten sechs Jahre mit gegenseitiger Unterstützung und einer guten Portion Humor gemeistert.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Barbara und Gerhard, sowie meinen Brüdern, Paul und Philipp, für ihre ständige Unterstützung, ihr Verständnis und ihren Rückhalt. Dies nicht nur während der Entstehung dieser Arbeit, sondern über das gesamte Studium hinweg. Ohne euch wäre vieles nicht möglich gewesen.

Graz, am 25.06.2025

Hanna Elisabeth Kronsteiner eh.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Erkrankung, die Haut und innere Organe betreffen kann. Unbehandelt sterben 50 % der Patient*innen innerhalb von 5 Jahren. Frauen sind etwa neunmal häufiger betroffen als Männer.

Studienziel: Ziel dieser Studie ist es, genderspezifische Aspekte der Erkrankung in Bezug auf Häufigkeit, Phänotyp, Serologie und Therapie zu untersuchen.

Methodik: Es wurde eine monozentrische retrospektive Datenanalyse mit 345 an SSc-erkrankten Personen durchgeführt, die zwischen 2004 und 2023 an der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie des LKH-Universitätsklinikum Graz betreut wurden. Mittels Durchsicht der Krankenhausdatenbanken openMEDOCS und RCQM wurden demographische Daten, Subtypen, klinische Ausprägung inklusive Organbeteiligungen, Serologie und angewandte Medikamente gesammelt und verglichen.

Ergebnisse: Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 5,6:1 (293 Frauen, 52 Männer). 29 Patient*innen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums (24 Frauen, 5 Männer). Männliche Patienten waren jünger bei Diagnosestellung (Median = 49 Jahre), häufiger Raucher oder ehemalige Raucher und zeigten eine niedrigere Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (Median = 72 %). Zudem hatten sie eher eine Nierenbeteiligung und Sklerodermie-assoziierte renale Krisen, entwickelten häufiger La-Antikörper und bekamen häufiger Mycophenolat-Mofetil. Frauen waren älter bei Diagnosestellung (Median = 53 Jahre), seltener Raucherinnen oder ehemalige Raucherinnen und präsentierten sich häufiger mit einer Calcinosis cutis und Sicca-Symptomatik. Die weiteren erhobenen Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Diskussion: Die Studie liefert erstmalig Daten zu Patient*innen mit SSc innerhalb Österreichs. Es werden Unterschiede zwischen erkrankten Frauen und Männern aufgezeigt. Das Geschlechterverhältnis bewegt sich innerhalb der Werte von Vergleichsarbeiten, die zwischen 3:1 und 14,5:1 liegen. Der Subtyp zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied, allerdings zeigen Männer mit etwa einem Zehntel überdurchschnittlich häufig den Subtyp SSc sine scleroderma. Es sind weitere Arbeiten notwendig, um epidemiologische Werte erheben zu können und um die Hintergründe für die Unterschiede zu erforschen.

Abstract

Objective: Systemic sclerosis (SSc) is a rare rheumatic disease, that can affect skin and internal organs. If left untreated, 50 % of patients die within 5 years after disease onset. The disease is approximately nine times more common in women than in men.

Aim: This study aims to investigate gender specific differences regarding frequency, phenotype, serology and treatment.

Methods: We conducted a monocentric retrospective data analysis with data from a cohort of 345 patients. The patients were treated at the department of Rheumatology and Immunology at LKH-Universitätsklinikum Graz between 2004 and 2023. Data collection was performed by reviewing the clinical information systems openMEDOCS and RCQM for demographic details, subtypes, clinical characteristics including affected organs, serology and used drugs. Following collected data were compared.

Results: The gender ratio was female to male 5,6:1 (293 women, 52 men). 29 patients died within the observation period (24 women, 5 men). Male patients were shown to be younger at diagnosis (median = 49 years), to be more frequently current or former smokers and to have a lower diffusing capacity for carbon monoxide (median = 72 %). Furthermore, they had an involvement of the kidney and scleroderma renal crisis more regularly, expressed La-antibodies more frequently and were on mycophenolate mofetil more commonly. Female patients were shown to be older at diagnosis (median = 53 years), to be current or former smokers less frequently and to present with calcinosis cutis and sicca-syndrome more often. No statistically significant differences were shown for the other items.

Conclusion: This study is the first of its kind to provide data about patients with SSc in Austria. Differences between affected women and men were shown. The gender ratio falls within the range of data reported in similar studies from 3:1 to 14,5:1. There was no statistically significant difference found for the subtype. The fact that about one tenth of male patients and therefore disproportionally often were reported to have the subtype SSc sine scleroderma might have contributed to this. Further studies need to be conducted for epidemiological values and to explore possible explanations for the apparent differences.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Allgemein	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie	2
1.4 Pathogenese	2
1.4.1 Gefäßverletzung und Mikroangiopathie	2
1.4.2 Entzündung und Rolle des Immunsystems	3
1.4.3 Fibrose	4
1.5 Geschlecht	4
1.5.1 Ursachen für Geschlechterpräferenz	5
1.6 Klassifikationskriterien	6
1.6.1 Definitionen	7
1.7 Subtypen	8
1.7.1 Limitierte kutane systemische Sklerose	8
1.7.2 Diffuse kutane systemische Sklerose	8
1.7.3 Weitere Subtypen	9
1.8 Symptome und Klinik	9
1.8.1 Raynaud-Phänomen	9
1.8.2 Kutane Manifestationen	10
1.8.3 Pulmonale Manifestationen	11
1.8.4 Gastrointestinale Manifestationen	12
1.8.5 Kardiale Manifestationen	13
1.8.6 Muskuloskelettale Manifestationen	14
1.8.7 Renale Manifestationen	14
1.8.8 Weitere Manifestationen	15

1.9	Diagnostik	16
1.9.1	Basisdiagnostik	16
1.9.2	Autoantikörper	18
1.9.3	Scores	20
1.10	Therapiestrategien	20
2	Material und Methoden	23
2.1	Ziel	23
2.2	Studiendesign	23
2.3	Ethikvotum	23
2.4	Datenschutz	23
2.5	Patient*innen	23
2.6	Variablen	24
2.7	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse – Resultate	28
3.1	Allgemeine Parameter	28
3.1.1	Geschlechterverteilung	28
3.1.2	Alter bei Diagnosestellung	29
3.1.3	Vitalitätsstatus und Beobachtungszeitraum	30
3.1.4	Raucherstatus	30
3.1.5	Krankheitsscores	31
3.1.6	Subtypen	31
3.1.7	Overlap-Syndrome	33
3.2	Klinik	34
3.2.1	Raynaud-Syndrom, digitale Ulzera und Kapillarmikroskopie	35
3.2.2	Hautbeteiligung	36
3.2.3	Ösophagusbeteiligung	37
3.2.4	Weitere gastrointestinale Beteiligung	38
3.2.5	Lungenbeteiligung	39
3.2.6	Herzbeteiligung	41
3.2.7	Arthritis / Myositis / Tendinitis	42
3.2.8	Nierenbeteiligung	43
3.2.9	Sicca-Symptomatik	44
3.2.10	Erektile Dysfunktion, Female Sexual Dysfunction	45
3.3	Laborparameter	45

3.3.1	Serologie.....	46
3.3.2	CRP-Werte.....	50
3.3.3	Testosteronspiegel.....	50
3.4	Medikamente	51
3.4.1	Allgemein	51
3.4.2	Spezifische Medikamente	52
4	Diskussion.....	54
4.1	Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	54
4.1.1	Klinische Präsentation	55
4.1.2	Laborparameter	57
4.1.3	Medikamente	58
4.2	Limitationen der durchgeführten retrospektiven Studie.....	59
4.3	Stärken der durchgeführten retrospektiven Studie.....	60
	Literaturverzeichnis	62
	Verwendung von KI-Tools	79

Abkürzungsverzeichnis

ACR.....	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
AMA	antimitochondriale Antikörper
ANA.....	antinukleäre Antikörper
Auto-AK.....	Autoantikörper
AZA	Azathioprin
CRP.....	C-reaktives Protein
dcSSc.....	diffuse kutane systemische Sklerose
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
dsDNA-AK.....	Antikörper gegen doppelsträngige DNA
DU	digitale Ulzera
ED	erektile Dysfunktion
ENA.....	extrahierbare nukleäre Antigene
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR.....	European Scleroderma Trials and Research Group
EZM.....	extrazelluläre Matrix
FSD	female sexual dysfunction
FVC	forcierte Vitalkapazität
GERD.....	gastroösophageale Refluxerkrankung
GI	gastrointestinal
GK.....	Glukokortikoid
HRST	Herzrhythmusstörung
IFN	Interferon
ILD.....	interstitielle Lungenerkrankung
IQR.....	Interquartilsabstand
ISSc.....	limitierte kutane systemische Sklerose
LUFU.....	Lungenfunktionsuntersuchung
max	Maximum
Md	Median
min	Minimum
MMF	Mycophenolat-Mofetil

<i>mRSS</i>	<i>modifizierter Rodnan-Skin-Score</i>
<i>MTX</i>	<i>Methotrexat</i>
<i>MWU-Test</i>	<i>Mann-Whitney-U-Test</i>
<i>PAH</i>	<i>pulmonalarterielle Hypertonie</i>
<i>PBC</i>	<i>primär biliäre Cholangitis</i>
<i>RNAP-III-AK</i>	<i>Anti-RNA-Polymerase III-Antikörper</i>
<i>RP</i>	<i>Raynaud-Phänomen</i>
<i>RTX</i>	<i>Rituximab</i>
<i>s</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Scl-70-AK</i>	<i>Anti-Topoisomerase-I-Antikörper</i>
<i>SIBO</i>	<i>Small Intestinal Bacterial Overgrowth</i>
<i>SMA</i>	<i>glatte Muskulatur-Antikörper</i>
<i>SRC</i>	<i>Sklerodermie-assoziierte renale Krise</i>
<i>SSc</i>	<i>systemische Sklerose</i>
<i>ssSSc</i>	<i>systemische Sklerose ohne Sklerodermie</i>
<i>TLC</i>	<i>totale Lungkapazität</i>
\bar{x}	<i>arithmetischer Mittelwert</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechts- und Altersverteilung von Patient*innen der EUSTAR-Kohorte Quelle: Allanore et al., 2015, S. 1 (6).....	5
Abbildung 2: Anteil männlicher und weiblicher Patient*innen an der Gesamtzahl	29
Abbildung 3: Boxplot des Alters bei Diagnosestellung in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	29
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung des Raucherstatus in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	31
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Subtypen auf alle Patient*innen und auf die Geschlechter	32
Abbildung 6: Prozentuales Auftreten von Raynaud-Syndrom, einer pathologischen Kapillarmikroskopie und digitalen Ulzera innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	36
Abbildung 7: Prozentuales Auftreten von Pruritus, Teleangiektasien oder einer Calcinosis cutis innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	37
Abbildung 8: Prozentuales Auftreten einer Ösophagusbeteiligung innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht	38
Abbildung 9: Prozentuales Auftreten einer gastrointestinalen Beteiligung, eines Malabsorptionssyndroms und einer SIBO innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	39
Abbildung 10: Prozentuales Auftreten einer Lungenbeteiligung, pulmonalerteriellen Hypertonie und interstitiellen Lungenerkrankung innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	40
Abbildung 11: Boxplot zur Verteilung der DLCO in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	40
Abbildung 12: Prozentuales Auftreten einer kardialen Beteiligung, eines Perikardergusses, einer Perimyokarditis, einer Herzrhythmusstörung und einer diastolischen Dysfunktion innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht	42
Abbildung 13: Prozentuales Auftreten einer Arthritis, Tendinitis oder Myositis innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht	43
Abbildung 14: Prozentuales Auftreten einer Nierenbeteiligung oder SRC innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	44

Abbildung 15: Prozentuales Auftreten einer Sicca-Symptomatik innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht	44
Abbildung 16: Prozentuales Auftreten einer erektilen Dysfunktion beziehungsweise Female Sexual Dysfunction innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht	45
Abbildung 17: Säulendiagramm mit absoluten Häufigkeiten der ANA-Titer in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht	47
Abbildung 18: Prozentuales Auftreten von La-AK in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	48
Abbildung 19: Prozentuales Auftreten der verschiedenen Antikörper in der Gesamtkohorte.....	50
Abbildung 20: Boxplot mit Verteilung des Testosteronspiegels in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	51
Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Einnahme von Mycophenolat-Mofetil in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose	6
Tabelle 2: Übersicht über die medikamentösen Therapien nach den 2017 veröffentlichten Behandlungsempfehlungen der EULAR	21
Tabelle 3: Erhobene Variablen (allgemein, klinische Manifestationen)	24
Tabelle 4: Erhobene Laborparameter.....	25
Tabelle 5: Erfasste Medikamente	26
Tabelle 6: Ergebnisüberblick und Häufigkeiten der erhobenen allgemeinen Parameter.....	28
Tabelle 7: Überblick über die Verteilung der Subtypen auf alle Patient*innen und auf die Geschlechter	32
Tabelle 8: Überblick über die Häufigkeiten von Overlaps und sekundärem APL-Syndrom.....	33
Tabelle 9: Überblick über die klinischen Manifestationen gesamt und aufgeteilt nach Geschlecht	34
Tabelle 10: Überblick über die Ergebnisse zu den erhobenen Laborparametern.	45
Tabelle 11: Überblick über die Ergebnisse der Erhebung zu Medikamenten bei SSc-Patient*innen	51

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Erkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, der autoimmunologischen Prozesse zugrunde liegen (1). Sie zählt zu den seltenen Erkrankungen. Für Erkrankte geht sie meist mit einer beträchtlichen Krankheitslast, einer Reduktion der Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität einher (2). Es konnte ein Zusammenspiel zwischen Vaskulopathie, Immunsystemaktivierung und Fibrosierung als Erklärungsansatz für die Pathogenese identifiziert werden (3).

Aufgrund des heterogenen klinischen Erscheinungsbildes kommen viele medizinische Fachrichtungen mit diesen Patient*innen in Berührung und eine rasche und sichere Diagnosestellung sowie die Einleitung einer zielgerichteten Therapie sind für die weitere Prognose entscheidend (4).

Simeó et al. führten 1996 die erste prospektive Studie zu Geschlechtsunterschieden bei SSc in Bezug auf klinische Manifestation, Überleben und immunologische Laborparameter durch. In dieser Kohorte war das Verhältnis von Frauen zu Männern 9:1 bei insgesamt 91 Patient*innen (5).

Ziel dieser Arbeit ist es, geschlechtsspezifische Unterschiede bei SSc mit einem Fokus auf die klinische Ausprägung, die Serologie und die medikamentöse Behandlung bei Patient*innen des LKH-Universitätsklinikums Graz aufzuzeigen.

1.2 Epidemiologie

Die Erkrankung tritt weltweit mit geografischen Unterschieden in der Häufigkeit auf (6). In Südeuropa, Australien und Nordamerika beträgt die Prävalenz der Erkrankung 276 bis 443 Fälle pro Million Einwohner und die Inzidenz 14 bis 21 Fälle pro Million Einwohner. Im Vergleich dazu zeigen die epidemiologischen Daten für Nordeuropa und Japan niedrigere Werte, mit einer Prävalenz von weniger als 150 Fällen pro Million Einwohner und einer Inzidenz von weniger als 10 Fällen pro Million Einwohner (6). Vergleicht man die Daten innerhalb Europas zeigt sich ein Nordsüdgradient (7,8). Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem dreißigsten und fünfzigsten Lebensjahr, wobei eine frühere und spätere Manifestation möglich ist (3,9).

Elhai et al. (2012) berechneten in einer Metaanalyse mit Studien zur Mortalität von Patient*innen mit SSc der letzten vierzig Jahre eine Mortalitätsrate von 3,53. Patient*innen mit SSc haben somit ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (10).

Für Österreich sind bisher keine entsprechenden epidemiologischen Daten verfügbar.

1.3 Ätiologie

Als Auslöser der SSc wird eine Wechselwirkung zwischen Umweltfaktoren und einer genetischen Suszeptibilität vermutet, die bei bestimmten Individuen die Aktivierung eines chronischen immunologischen Prozesses bedingen kann (11). Sowohl die möglichen Umwelttrigger, genetischen Grundlagen als auch deren Einflüsse auf die Krankheitsverläufe sind noch nicht ausreichend bekannt (6).

Risikofaktoren für die Entstehung einer SSc, die sich in mehreren Studien bestätigt haben, sind ein weibliches Geschlecht, mittleres Alter (45 bis 64 Jahre), Familienmitglieder mit SSc und eine Exposition gegenüber Silika (12,13). Für Verwandte ersten Grades ergibt sich ein etwa fünfzehnfach erhöhtes Risiko an SSc zu erkranken (7,14,15). Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Ethnie einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat. Menschen afroamerikanischer Herkunft erkranken häufiger an einer SSc als Menschen kaukasischer Herkunft und haben schwerere Verlaufsformen (6–8,16,17). Ebenfalls diskutiert werden infektiöse Agens, Alkoholkonsum und Nikotinabusus, die allerdings nach derzeitiger Evidenz keine Risikofaktoren darstellen (8,12,13).

1.4 Pathogenese

In der Pathogenese und Krankheitsentstehung der SSc finden sich folgende führende Faktoren: Erstens kommt es zu Schädigungen an kleinen Gefäßen mit der Ausbildung einer Vaskulopathie, zweitens zu Dysfunktionen im angeborenen und erworbenen Immunsystem mit einer Autoimmunität und Entzündung und drittens zu einer pathologisch gesteigerten Fibrosierung der Haut und der inneren Organe (18).

1.4.1 Gefäßverletzung und Mikroangiopathie

Erste eintretende Veränderungen sind mikrovaskuläre Schädigungen, die zu einer Endothelzellaktivierung führen. Aktivierte Endothelzellen exprimieren vermehrt

Adhäsionsmoleküle wie zum Beispiel vascular cell adhesion protein 1 und produzieren vermehrt Endothelin 1 und Chemokine. Dies hat eine Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen zur Folge, die ihrerseits weitere chemische Stoffe produzieren und Prozesse initiieren. Der resultierende „Cocktail“ an Zytokinen führt zu einer Aktivierung der lokalen Fibroblasten, welche einerseits reaktive Sauerstoffspezies produzieren und andererseits eine Differenzierung zu Myofibroblasten durchlaufen, die extrazelluläre Matrix (EZM) produzieren. Diese EZM führt mit anderen Stoffen zur Exazerbation und Aufrechterhaltung des initiierten Prozesses und zählt ebenso zu den profibrotischen Mediatoren. Ein voranschreitender Gefäßschaden führt zu einer Rarefizierung von Kapillaren, einer Verdickung der Gefäßwände und einer Abnahme der Gefäßdurchmesser, was zu Sauerstoffmangel im Gewebe und oxidativem Stress führt (6,19).

1.4.2 Entzündung und Rolle des Immunsystems

Veränderungen sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems sind in der Pathogenese von SSc beteiligt und die Aktivierung des Immunsystems ist eng mit der eben beschriebenen Vaskulopathie vernetzt (6,20).

Beweise für (Auto-)Immunität sind Autoantikörper (Auto-AK) im Serum bei über 95 % (20) der Erkrankten, die Anwesenheit von Entzündungszellen in betroffenem Gewebe, Veränderungen in Zahl und Funktion zirkulierender Immunzellen und ein bestimmtes Interferonmuster (Interferon, IFN) der Zellen des Immunsystems (6).

Neben ihrer Rolle in der Diagnostik der Erkrankung finden sich auch Antikörper (AK), die gegen Rezeptoren wie Angiotensin-, Endothelin-, oder Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptoren auf der Zelloberfläche gerichtet sind und im Modell profibrotische Reaktionen hervorrufen (21,22).

Toll-Like-Rezeptoren finden sich auf Zellen des Immunsystems und werden durch verschiedene endogene Liganden als auch durch Alarmine aktiviert (6,23). Ein Beispiel für Alarmine sind bei Gewebsverletzung entstehende Varianten von EZM (6,23). Durch eine Aktivierung dieser Rezeptoren kommt es zur Produktion von Typ-I-IFN wie zum Beispiel IFN- α und IFN- β , denen neben ihrer physiologischen Funktion auch eine Beteiligung an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen zugeschrieben wird (11). Verschiedene Zellen (Monozyten, Makrophagen, plasmazytoide dendritische Zellen und Stromazellen) zeigen bei Patient*innen mit SSc genau dieses spezifische Typ-I-IFN-Muster, und spiegeln eine dauerhafte

pathologische Aktivierung des Immunsystems über Toll-Like-Rezeptoren wider (24).

Des Weiteren wird fibrotisches Gewebe vermehrt von Immunzellen wie CD4-positiven T-Lymphozyten besiedelt, die normalerweise im Knochenmark lokalisiert sind. Als Subgruppen dieser CD4-positiven T-Lymphozyten dominieren Typ-2-T-Helferzellen, die profibrotische Zytokine (Interleukin-4, -6 und -13) produzieren, gegenüber Typ-1-T-Helferzellen, die antifibrotische Zytokine (IFN- γ) produzieren (25,26).

1.4.3 Fibrose

Normalerweise haben Fibroblasten wenige Aktin-assoziierte Zell-zu-Zell oder Zell-Matrix Kontakte und produzieren kaum EZM. In ihrer natürlichen Funktion werden sie bei Gewebsverletzungen durch die beschriebenen chemischen Botenstoffe und mechanischen Stress aktiviert, differenzieren sich zu Myofibroblasten und übernehmen die Produktion von EZM und die Bildung von Narben (27). In gesundem Gewebe kommen diese Myofibroblasten selten vor, wohingegen sie bei SSc in erhöhter Anzahl im Gewebe gefunden werden. Dies wird auf eine gestörte Apoptose und gesteigerte Differenzierung von ruhenden Fibroblasten zu Myofibroblasten zurückgeführt (27,28). Zusätzlich verbleiben sie dauerhaft im aktiven Zustand und bilden unkontrolliert Proteine der EZM (20).

Transforming growth factor β wird oft als wichtigster fibrotischer Wachstumsfaktor angeführt. Er entfaltet seine Wirkung über verschiedene Signalwege und fördert die Bildung von Myofibroblasten, eine EZM-Akkumulation und die Erzeugung von Sauerstoffradikalen (29,30). Auch am Verlust von subkutanem Fettgewebe, der bei Patient*innen mit SSc beobachtet werden kann, ist der Faktor beteiligt (20).

Die fibrotischen Läsionen sind durch abnorme EZM-Moleküle, eine erhöhte Gewebesteifigkeit und eine reduzierte Gewebeelastizität charakterisiert. Diese Veränderungen werden von den Fibroblasten erfasst, welche intrazelluläre Signalkaskaden auslösen, an deren Ende wieder die Fibroblastenaktivierung und ein Vorantreiben des fibrotischen Prozesses steht (31,32).

1.5 Geschlecht

Frauen erkranken häufiger an einer SSc als Männer. Das Verhältnis von Frauen zu Männern variiert je nach Kohorte zwischen 3:1 bis 14,5:1 (1,5,9,33–36). Weibliches

Geschlecht ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer SSc (9), wohingegen männliches Geschlecht als negativer prognostischer Faktor für die Erkrankung gilt (6).

Abbildung 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der Kohorte der European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), die die Daten von etwa 10000 Patient*innen aus circa 200 Ländern enthält. In dieser Kohorte sind die meisten männlichen Betroffenen zwischen 50 bis 59 Jahren und die meisten weiblichen Betroffenen zwischen 60 bis 69 Jahren (6).

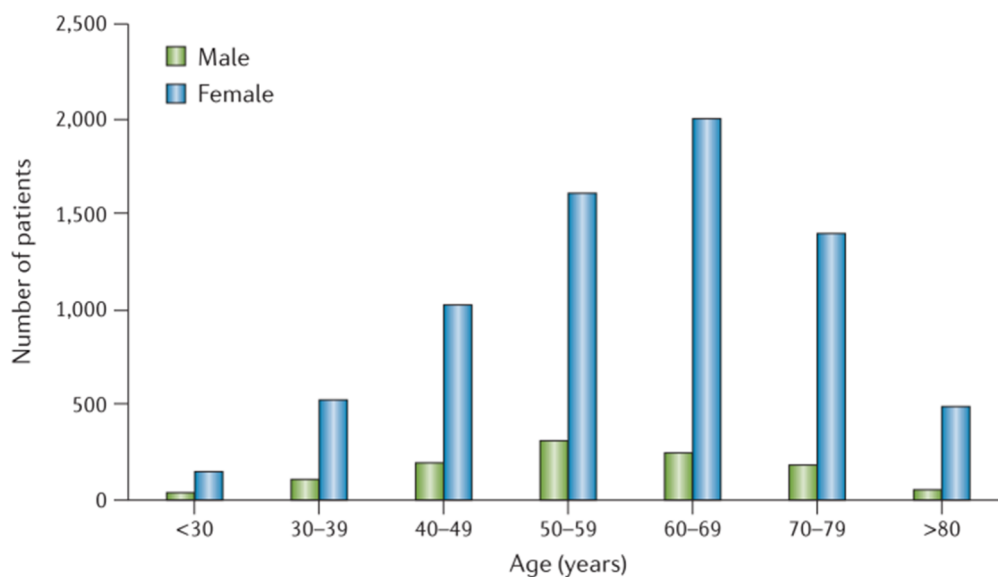


Abbildung 1: Geschlechts- und Altersverteilung von Patient*innen der EUSTAR-Kohorte
Quelle: Allanore et al., 2015, S. 1 (6)

1.5.1 Ursachen für Geschlechterpräferenz

Mögliche Ursachen für die Unterschiede in der Häufigkeit sind unter anderem der Einfluss von weiblichen Sexualhormonen, fetaler Mikrochimärismus, X-Chromosom assoziierte genetische Faktoren sowie Umwelt- als auch berufsbedingte Expositionen (34).

Der Einfluss von Östrogenen auf die Pathogenese der Erkrankung wird kontrovers diskutiert. Ciaffi et al. (2020) führten einen systematischen Literaturreview über Geschlechtshormone bei SSc durch und kamen zu dem Schluss, dass Östrogene profibrotische und vaskuloprotektive Einflüsse haben (37). Avouac et al. (2020) zeigten in einem Tiermodell, dass Östrogene antifibrotische Eigenschaften haben (38). Dass Männer oft schwerer erkranken, lässt sich mit letzterer These besser

erklären (34). Da sich auch die klinische Präsentation von prä- und postmenopausalen Frauen unterscheidet (postmenopausal weniger Fibrose, mehr pulmonalarterielle Hypertonie), dürfte der Hormonspiegel einen wichtigen Einfluss auf die Erkrankung haben (39,40).

1.6 Klassifikationskriterien

Im Jahr 1980 wurden von der damaligen American Rheumatism Association, seit 1985 American College of Rheumatology (ACR), das erste Mal Klassifikationskriterien publiziert. Ziel war es, standardisierte Patient*innengruppen für klinische und therapeutische Studien zu gewinnen (41). In einer kanadischen Studie von Hudson et al. (2007) erfüllten nur 67 % der Patient*innen mit limitierter kutaner SSc (lcSSc) die Klassifikationskriterien (42). Zusätzlich entwickelten sich neue diagnostische Möglichkeiten und eine Überarbeitung der Kriterien wurde notwendig (42–44).

Die neuen Kriterien wurden in einer Zusammenarbeit des ACR mit der European League Against Rheumatism (EULAR) in einem dreistufigen Prozess erarbeitet und 2013 veröffentlicht. Bestrebungen für die neuen Kriterien waren eine Erfassung von Patient*innen aller Erkrankungsstadien, eine Berücksichtigung vaskulärer, immunologischer und fibrotischer Manifestationen, eine einfache Anwendung und eine Übereinstimmung mit den zur Diagnose verwendeten Kriterien (44).

Die einzelnen Kriterien wurden definiert und jeweils mit einer Punktezahl versehen (siehe Tabelle 1), wobei man durch die Addition der einzelnen Werte den Gesamtscore ermittelt. Ist dieser größer oder gleich neun, gelten die Kriterien als erfüllt. Werden mehrere Subkriterien eines Hauptkriteriums erfüllt, wird der Zahlenwert einmal zum Gesamtscore addiert, beziehungsweise der höhere Zahlenwert genommen (45). Es konnte eine Überlegenheit der neuen gegenüber den alten Kriterien hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gezeigt werden (45,46).

Tabelle 1: ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose

Kriterium	Subkriterium	Punkte
Hautverdickung der Finger an beiden Händen proximal der Metakarpophalangealgelenke		9
Hautverdickung der Finger	puffy fingers (geschwollene Finger)	2
	Sklerodaktylie (Hautverdickung gesamter Finger zwischen Metakarpophalangealgelenk und proximalem Interphalangealgelenk)	4

Läsionen der Fingerkuppen	Digitale Ulzera	2
	Narbengrübchen (fingertip pitting scars)	3
Teleangiektasien		2
Abnorme Kapillarmikroskopie der Nagelfalzkapillaren		2
Lungenbeteiligung	Pulmonalarterielle Hypertonie	2
	Interstitielle Lungenerkrankung	2
Raynaud-Phänomen		3
Autoantikörperkonstellation	Anti-Zentromer-AK	3
	Anti-Topoisomerase-I-AK	3
	Anti-RNA-Polymerase III-AK	3

AK = Antikörper

Quelle: in Anlehnung an Van den Hoogen et al. 2013 (45) und an die österreichische Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation (39)

1.6.1 Definitionen

Folgend eine freie Übersetzung der Kriterien, wie sie 2013 definiert wurden (45):

- Hautverdickung: Hautverdickung oder Verhärtung, die nicht auf Vernarbungen nach Unfällen, Verletzungen oder Ähnlichem zurückgeführt werden kann.
- Puffy fingers: Geschwollene Finger, die nicht auf andere Ursachen wie eine inflammatorische Daktylitis zurückgeführt werden können. Durch eine Zunahme an Weichteilgewebe kommt es zu einem Verlust der normalen Fingerkontur.
- Digitale Ulzera (DU)/Narbengrübchen: Distal der proximalen Interphalangealgelenke liegende Ulzera oder Narben, die nicht auf ein Trauma zurückzuführen sind. / Tiefer liegende Areale an den Fingerspitzen in Folge einer Ischämie und nicht Folge eines Traumas oder anderer exogener Ursachen.
- Teleangiektasien: Sichtbare oberflächlich liegende dilatierte Blutgefäße, die auf Druck von außen kollabieren und sich bei Entlastung langsam wieder füllen.
- Abnorme Kapillarmikroskopie der Nagelfalzkapillaren vereinbar mit SSc: Am Nagelfalz oder an der Nagelhaut sichtbare vergrößerte Kapillaren und oder Verlust der Kapillaren mit oder ohne perikapillären Blutungen.
- Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH): PAH diagnostiziert mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung nach den geltenden Standards.

- Interstitielle Lungenerkrankung (ILD): Lungenfibrose, erkennbar auf einer CT- oder Röntgenuntersuchung mit einer Betonung in den basalen Lungenanteilen oder Knisterrasselgeräusche in der Lungenauskultation, nicht durch andere Ursachen erklärbar.
- Raynaud-Phänomen (RP): Selbst- oder durch einen Arzt beobachtete mindestens zweiphasige Farbveränderung von Finger(n) und oft Zehe(n) mit einer Blässe, Zyanose und oder reaktiver Hyperämie als Antwort auf Kälte oder Emotionen.
- SSc-Auto-AK-Konstellation: Nachweis von Anti-Zentromer-AK (CENP-B-AK), Anti-Topoisomerase-I-AK (Scl-70-AK) oder Anti-RNA-Polymerase III-AK (RNAP-III-AK) nach lokalen Laborstandards.

1.7 Subtypen

Anhand der Hautbeteiligung und Klinik lässt sich die Erkrankung in zwei Hauptgruppen unterteilen, die sich auch in anderen Punkten wie den Auto-AK (siehe Kapitel 1.9.2) und dem Krankheitsverlauf unterscheiden (1). Nicht alle Patient*innen lassen sich eindeutig einer Gruppe zuordnen und ein Übergang zwischen den Formen im Verlauf der Erkrankung ist möglich (6).

1.7.1 Limitierte kutane systemische Sklerose

Die lcSSc zeichnet sich durch eine Hautfibrose der distalen Gliedmaßen und des Gesichts, Sklerodaktylie, Teleangiektasien und Hautkalzinose aus. Die Beteiligung innerer Organe ist selten und es kommt nur selten zu schwerer Lungenfibrose oder zu einer Sklerodermie-assoziierten renalen Krise (SRC). Sie gilt als mildere Verlaufsform, mit einer langsamen Progression und einer (späteren) Entwicklung einer PAH (4,6). Diese Unterform ist mit 70 % die häufigste (16).

1.7.2 Diffuse kutane systemische Sklerose

Die diffuse kutane systemische Sklerose (dcSSc) zeichnet sich durch eine Hautfibrose des gesamten Körpers (proximal von Knie und Ellbogen inklusive des Stamms) aus. Die Prognose ist für diese Untergruppe schlechter. Die Hautfibrose ist häufig schnell fortschreitend und innere Organe sind öfter und früher beteiligt. Auch Komplikationen innerer Organe wie an der Lunge, dem Herz oder der Niere

sind wahrscheinlicher (4,6). Dieser Subtyp ist seltener und betrifft etwa 30 % der Patient*innen (16).

Männer erkranken häufiger am diffusen Subtyp als Frauen. In einer Studie mit etwa eintausend SSc-Patient*innen mit einer Erkrankungsdauer von unter drei Jahren, war das Verhältnis beim diffusen Subtyp 61 % Männer zu 34 % Frauen und beim limitierten Subtyp 35 % Männer zu 57 % Frauen (48).

1.7.3 Weitere Subtypen

Folgende zwei Subtypen sind seltener anzutreffen. Einerseits gibt es die Untergruppe systemische Sklerose ohne Sklerodermie (ssSSc), bei der Patient*innen die SSc-typische Klinik und Serologie ohne eine Hautbeteiligung aufweisen (6). Diese Form betrifft je nach Studienpopulation unter 5 % (4).

Andererseits gibt es das Overlap-Syndrom, bei dem Patient*innen zusätzlich zu den Symptomen einer SSc auch Zeichen einer anderen rheumatologischen Erkrankung, wie zum Beispiel einer rheumatoiden Arthritis oder Polymyositis haben (6). Patient*innen mit einem Overlap-Syndrom präsentieren sich meist mit der Klinik einer lcSSc, können aber auch Symptome der anderen Subtypen aufweisen (4,49).

1.8 Symptome und Klinik

Die klinische Präsentation von Patient*innen mit SSc variiert interindividuell stark. Nicht nur können eine Vielzahl verschiedener Organsysteme betroffen sein, auch die jeweilige Ausprägung kann sich von Person zu Person unterscheiden (50).

1.8.1 Raynaud-Phänomen

Beim RP kommt es zu einer Störung der Mikrozirkulation, die am häufigsten Finger, aber auch Zehen und andere exponierte Körperstellen betreffen kann (51). Typischerweise tritt es nach Exposition gegenüber Triggerfaktoren wie Kälte oder emotionalem Stress auf und ist charakterisiert durch eine triphasische Farbveränderung (52). Zunächst kommt es zu einem Abblassen der Körperstelle als Folge einer Vasokonstriktion und Einschränkung der Blutversorgung. Dies wird gefolgt von einer Blauverfärbung als Konsequenz der Gewebhypoxie. Schlussendlich mündet es in eine Rotfärbung als morphologisches Korrelat einer Hyperämie nach Reperfusion des Gewebes (53). Eine begleitende Taubheit und Schmerzen sind häufig (54). Für die Diagnosestellung ist ein biphasischer

Farbverlauf ausreichend, wobei das Abblassen und die Blauverfärbung die relevanteren Veränderungen sind (55).

Circa 3 bis 5 % der Allgemeinbevölkerung leiden an einem RP (51,53,56). 80 bis 90 % sind von einem primären RP und nur 10 bis 20 % von einem sekundärem RP betroffen (57,58). Bei ersterem ist keine direkte auslösende Ursache bekannt und es ist als harmlos zu werten, wohingegen beim sekundären RP ein Zusammenhang mit einer rheumatologischen Erkrankung besteht (51,57,59). Unter den rheumatologischen Erkrankungen kommt das RP bei der SSc am häufigsten vor. Etwa 95 % der an SSc-Erkrankten leiden an einem RP (60) und es ist häufig das erste sich präsentierende Symptom (51,56,57,59). Charakteristika des sekundären RP bei SSc sind begleitende Fingersteifigkeit und Schmerzen, DU und Gangrän, abnormale Kapillarmikroskopie, vorhandene antinukleäre Antikörper (ANA) und Auftreten in höherem Alter (57,61).

In einer multizentrischen prospektiven Studie der EUSTAR Kohorte mit 695 inkludierten Patient*innen zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für DU nach zehn Jahren bei 70,2 % lag. Die Rate des Neuauftretens war zu Beginn bei männlichen Patienten höher, jedoch kam es innerhalb von sechs Jahren zu einem Ausgleich mit den weiblichen Patientinnen (62). Probleme der DU bei SSc sind die langsamere Heilung, Infektionen mit möglicher Ausbreitung und Entstehung einer Osteomyelitis sowie die Notwendigkeit einer Amputation (63–65).

1.8.2 Kutane Manifestationen

Die Beteiligung der Haut spielt eine zentrale Rolle bei SSc-Patient*innen. Die häufigste und wichtigste Manifestation ist eine Hautverdickung, die auch die Grundlage für die Subtypisierung darstellt (66). Man unterscheidet im Krankheitsverlauf eine ödematöse Phase, eine fibrotische Phase und schlussendlich eine atrophische Phase (67). Des Weiteren kann zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung ein Pruritus auftreten (68). Als weitere mögliche Hautmanifestation ist die Calcinosis Cutis zu nennen. Hierbei kommt es zu Calciumablagerungen in der Haut und dem subkutanen Fettgewebe. Diese findet man für gewöhnlich an der oberen Extremität und an druckexponierten Körperstellen (69). Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 18 bis 49 % (70–72). Die Ablagerungen gehen mit eingeschränkter Beweglichkeit, Ulzerationen, möglichen sekundären Infektionen

und Schmerzen einher (73). Die Zahlen über die Häufigkeit von kutanen Teleangiektasien bei SSc liegen je nach Quelle zwischen 76 und 86 % (74,75).

1.8.3 Pulmonale Manifestationen

Die Lunge ist nicht nur sehr häufig im Rahmen der Grunderkrankung betroffen, sondern auch eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität (76). Mögliche Ausprägungen sind eine ILD und eine PAH (50), wobei diese isoliert sowie kombiniert auftreten können (1).

Eine ILD tritt bei etwa 40 bis 60 % der Patient*innen auf (77), zählt zu den frühen Komplikationen (1,4) und kommt häufiger bei der dcSSc vor (1). Post mortem Untersuchungen zeigten entsprechende Veränderungen bei 75 % der Untersuchten (78). Wells et al. (2014) beobachteten, dass das Risiko für eine Progression der ILD in den ersten vier Jahren der Erkrankung am höchsten ist, vor allem bei Personen, bei denen sich die pulmonale vor einer kutanen Beteiligung zeigt (79). Charakteristika der Histopathologie sind nebeneinander stattfindende Entzündung und Fibrose in der alveolären Wand, mit zwischenliegendem nicht betroffenem Lungengewebe (80). Anhand der prozentualen Beteiligung des Lungengewebes in der CT-Untersuchung wird die Erkrankung in mild (< 20 %) und extensiv (> 20 %) eingeteilt (79). Hinweisende Symptome sind eine Belastungs- und eine Ruhedyspnoe, unproduktiver Husten sowie in einem fortgeschrittenen Stadium Hämoptysen (78).

Eine PAH tritt seltener auf, etwa 15 % der Patient*innen sind davon betroffen (81). Sie zeigt sich häufiger bei Patient*innen mit einer lcSSc, oft ohne begleitende interstitielle Umbauten und meist erst später im Krankheitsverlauf (1). Sie entwickelt sich in Folge pathologischer Veränderungen an den Pulmonalarterien (1). Patient*innen sind zu Beginn häufig asymptomatisch. Als erstes Symptom manifestiert sich wie bei der ILD häufig eine Belastungsdyspnoe (1). Im weiteren Verlauf sind Angina Pectoris Anfälle, Synkopen sowie Beinödeme und Aszites in Folge einer progressiven rechtsventrikulären Dysfunktion möglich (82).

Während eine ILD häufiger bei Männern beobachtet wird, kann aufgrund variierender Studienergebnisse keine sichere Aussage über die Geschlechterverteilung des Auftretens einer PAH getroffen werden (34).

1.8.4 Gastrointestinale Manifestationen

Die Beteiligung des Gastrointestinal(GI)-Trakts gehört zu den häufigsten Krankheitsmanifestationen innerer Organe und kann das gesamte Organsystem betreffen (83–85). Oft geht eine Beteiligung mit einer Reduktion der Lebensqualität einher (83–85). Es kommt zu einer Atrophie der glatten Muskulatur und zu einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems, wodurch eine geregelte Darmmotilität erschwert wird (86).

Der Ösophagus ist bei bis zu 90 % der Patient*innen mitbetroffen. Auch bei 30 % der Asymptomatischen zeigt sich bei gezielter Untersuchung eine Veränderung (87,88). Man findet eine reduzierte Kontraktionsamplitude und eine verringerte Peristaltik vor allem in den distalen zwei Dritteln des Organs sowie Dysfunktionen des unteren Ösophagussphinkters (87,89–91). Daraus resultierende Symptome sind eine Dysphagie, Sodbrennen und Regurgitation (89). Die Veränderungen am Organ führen häufig zu einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), die wiederum mit Komplikationen wie einer Ösophagitis, Strikturen und einem Barrett-Ösophagus einhergeht (91). Das Auftreten einer GERD wird durch eine Gastroparese und eine Dünndarmdysmotilität begünstigt (92).

Der Magen kann in Form einer Gastroparese oder einer gastrisch antralen vaskulären Ektasie betroffen sein (93,94). Erstere betrifft bis zu 50 % der Patient*innen mit SSc und kann sich mit einem frühen Sättigungsgefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen manifestieren (93). Das Auftreten einer gastrisch antralen vaskulären Ektasie ist seltener. In einer Kohorte von Patient*innen mit dcSSc waren 22,3 % betroffen (95). Sie äußert sich variabel von einer chronischen Eisenmangelanämie bis hin zu einer akuten GI-Blutung (96).

Die charakteristischen Veränderungen im Dün-, Dickdarm und dem Anorektum sind eine Darmwandfibrose und Dysmotilität (85,86). Symptome davon finden sich meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und zeigen sich in Form von Meteorismus, Flatulenzen, Obstipation oder Diarrhoe (86,97). Auch ist eine Überwucherung des Dünndarms mit Bakterien (SIBO) möglich, was zusätzlich durch eine mögliche Insuffizienz der Ileozökalklappe begünstigt wird (91,98). Hierdurch kann es zusätzlich zu einer Malabsorption mit Gewichtsverlust, Nährstoffmangel und Steatorrhö kommen (99,100).

Am Kolon kann es zu einer verlängerten Kolontransitzeit kommen (86,101). Am häufigsten führt dies zu einer Obstipation, wobei auch Meteorismus, Malabsorption mit Diarrhoe, Malnutrition und GI-Blutungen zu beobachten sind (102–104). Auftretende Blutungen sind meist Folge mukosaler Teleangiektasien, seltener einer Divertikelerkrankung oder sterkoraler Ulzera (103).

Das Anorektum wird als zweithäufigst betroffener Abschnitt des GI-Trakts gelistet und ist in 50 bis 70 % der Fälle betroffen (86,94). Mögliche Symptome sind ein Rektalprolaps, Schmerzen und ebenfalls in Folge einer neuronalen Dysfunktion eine fäkale Inkontinenz (86,103,105).

Bisher konnten keine sicheren Geschlechtsunterschiede bei der Beteiligung des Verdauungstraktes gezeigt werden (34).

1.8.5 Kardiale Manifestationen

Die Häufigkeit einer Herzbeteiligung liegt bei 15 bis 35 % (106,107). Es wird davon ausgegangen, dass das Vorkommen oft unterschätzt wird und liegt abhängig von der verwendeten Untersuchungsmodalität, als auch bei Autopsiestudien höher (107–110). Eine Manifestation am Herzen geht mit einer schlechten Prognose einher (107) und zählt neben der ILD und PAH mit 26 % zu einer der führenden Mortalitätsursachen (111). Die Herzbeteiligung kann primär mit direkten krankheitsbedingten kardialen Veränderungen oder sekundär, als Folge einer anderen Organbeteiligung, sein (107,112).

Das Hauptkennzeichen einer primären Herzbeteiligung ist eine histopathologische fleckig auftretende myokardiale Fibrose (1,113). Ursächlich dürften repetitive Vasospasmen der versorgenden Gefäße sein (1). Die klinische Symptomatik ist abhängig von der beteiligten Herzregion. Bei einer ausgeprägten Herzmuskelbeteiligung kann es zu einer systolischen, einer diastolischen Dysfunktion sowie einer Myokarditis kommen (107,113). Je nach betroffenem Herzabschnitt kann es zu einer Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Aszites, Hepatomegalie und Beinödemen kommen (107). Durch fibrotische Veränderungen am Reizleitungssystem sind auch Arrhythmien, ventrikuläre Extrasystolen, Episoden ventrikulärer Tachykardien und ein plötzlicher Herztod möglich (106,107). Eine Beteiligung des Perikards kann sich als Perikarderguss, akute Perikarditis oder restriktive Perikarditis präsentieren (114). Erstgenannter tritt am häufigsten auf, wobei es sich meist um milde, asymptomatische Ergüsse handelt (115).

Eine Herzbeteiligung wird häufiger bei Männern beobachtet (34).

1.8.6 Muskuloskeletale Manifestationen

Eine Manifestation am muskuloskelettalen System tritt häufig auf und wird von Patient*innen als einschränkend wahrgenommen (116). Patient*innen mit dcSSc leiden öfter an dieser Manifestation (33). Als Folge der Hautfibrose als auch fibrotischer Veränderungen der Sehnenscheiden kommt es zu Gelenkskontrakturen und Arthralgien. Seltener kommt es zu Synovitiden oder Arthritiden (1,117,118). Die Hände sind im Gegensatz zu den Füßen häufiger und früher betroffen (119). Häufigkeiten werden für Arthralgien mit etwa 70 %, für Gelenkskontrakturen mit 31 % und für Synovitiden mit 16 % angegeben (116,118). Mit einer Prävalenz von etwa 5 % (120,121) kommt es zu einem Overlap zwischen SSc und rheumatoider Arthritis (122).

Eine Muskelbeteiligung kann sich klinisch als Muskelschmerzen und -schwäche präsentieren (123). Die Zahlen zur Prävalenz einer Myopathie bei SSc sind aufgrund uneinheitlicher diagnostischer Kriterien stark schwankend und auch die Differenzierung zwischen Myopathie als eigenständiges Symptom und SSc-Myositis Overlap erfolgt nicht einheitlich (116,124). Vor allem innerhalb der ersten drei Jahre der Erkrankung zeigt sich eine muskuläre Beteiligung häufiger bei männlichen Patienten (34).

Als Tendon friction rub bezeichnet man eine Krepitation im Bereich von Sehnen während aktiver oder passiver Bewegung (125). Sie tritt bei etwa 11 % der Patient*innen mit SSc auf (4,6,118) und kann mit Schmerzen einhergehen (126). Überwiegend sind die Sehnen der Extensoren- und Flexoren der Finger, die Bänder des Ellenbogens, des Knies und des Sprunggelenks betroffen (126). Seltener kommt es in Zusammenhang mit einer SSc zum Auftreten einer Tendovaginitis, welche sich mit Schmerzen und Schwellung im Sehnenverlauf äußert (116).

1.8.7 Renale Manifestationen

Eine Beteiligung der Niere ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert (127). Es kann ein weites Spektrum von einer isolierten Abnahme der glomerulären Filtrationsrate über eine Proteinurie bis hin zu selteneren Manifestationen wie einer Antiphospholipid-AK-assoziierten Nephropathie, einer ANCA-assoziierten Vaskulitis oder einer SRC auftreten (128). Letztgenannte ist eine gefürchtete

Komplikation, tritt bei etwa 5 bis 10 % der Patient*innen und überwiegend bei dcSSc auf (127,129,130). Sie präsentiert sich mit einer neu aufgetretenen oft symptomatischen Hypertonie, einem akuten Anstieg des Serumkreatinins und bei 50 % mit einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (131). Aufgrund der Therapiemöglichkeit mit ACE-Hemmern, eines besseren Managements sowie eines fundierteren Wissens über mögliche Risikofaktoren wie einer Therapie mit Kortikosteroiden und dem Vorliegen des diffusen Subtyps, sind einerseits die Inzidenz und Prävalenz, andererseits die Mortalität rückläufig (3,131,132).

Frauen weisen ein geringeres Risiko für eine SRC auf als Männer (34).

1.8.8 Weitere Manifestationen

Eine weitere nicht zu vernachlässigende Beeinträchtigung von Patient*innen mit SSc betrifft Einschränkungen im Sexualleben. Eine erektile Dysfunktion (ED) ist unter den rheumatologischen Erkrankungen bei einer SSc am häufigsten vorkommend. Nach Foocharoen C. et al. (2012) betrifft es 81 % (133). Pathophysiologisch vermutet man zu Beginn der Erkrankung einen reduzierten Bluteinfluss in den Penis und im Verlauf das Hinzukommen venookklusiver und fibrotischer Komponenten (134,135). Das entsprechende Korrelat bei Frauen wird als female sexual dysfunction (FSD) bezeichnet (135) und auch hiervon sind Patientinnen mit SSc gehäuft betroffen (136). Ursachen sind neben organischen Veränderungen des Genitaltrakts weitere Manifestationen der Grunderkrankung, die zu Schmerzen, allgemeinem Unwohlsein und damit zu einer Beeinträchtigung des Sexuallebens führen (135).

Orofaziale Manifestationen betreffen bis zu 80 % der Patient*innen, werden aber in der klinischen Praxis häufig wenig beachtet (137). In Folge einer Sklerose der Gesichtshaut und der Kaumuskulatur kommt es zu einer eingeschränkten Mundöffnung (Mikrostomie) (137). Die daraus resultierende Schwierigkeit, Mundhygiene zu betreiben, gemeinsam mit einer Verringerung des Speichelflusses (Xerostomie), dürfte zu einem schlechteren Parodontalstatus, einer höheren Parodontitis Prävalenz sowie zu mehr Karies beitragen (138). Auch die Augen können von einer Trockenheit betroffen sein (Xerophthalmie) (138). Die Kombination aus Xerostomie und Xerophthalmie wird Sicca-Syndrom genannt (138).

Im Jahr 2016 zeigten Frantz et al., dass die Erkrankung einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Der Score für die physische und

mentale Beeinträchtigung war bei Patient*innen mit dcSSc erhöht (139). Auch Depressionen treten häufiger bei Personen mit SSc als in der Allgemeinbevölkerung auf (140,141). Für die mentalen und psychiatrischen Aspekte der Erkrankung konnten bisher keine Geschlechtsunterschiede gezeigt werden (34).

1.9 Diagnostik

Neben einer Anamnese und klinischen Untersuchung kommen auch laborchemische und apparative Tests zum Einsatz, um mögliche Organbeteiligungen und Risikokonstellationen frühzeitig zu erfassen (2,4).

1.9.1 Basisdiagnostik

Ein RP kann bei Unklarheit mittels Kältetest provoziert und eine Veränderung der Durchblutung mittels akraler Oszillographie objektiviert werden (142). Ebenso wird die Kapillarmikroskopie eingesetzt, bei der die Integrität der Blutgefäße am Nagelfalz unter dem Mikroskop untersucht wird. Pathologische Befunde mit Hinweis auf eine SSc sind Megakapillaren, Einblutungen oder Kapillarbüschel sowie eine Reduktion oder das Fehlen von Blutgefäßen (143).

Eine Erfassung und Quantifizierung der Hautfibrose erfolgt initial und im Verlauf mittels modifiziertem Rodnan-Skin-Score (mRSS) (142). Dabei wird die Hautverhärtung an siebzehn Körperarealen nach Möglichkeit zur Faltenbildung zwischen zwei Fingern bestimmt, jedem Areal ein Score zugewiesen und diese zu einem Gesamtscore aufsummiert. Der Score null wird vergeben bei normaler Haut, eins bei milder Verhärtung, zwei bei moderater Verhärtung aber noch möglicher Faltenbildung und drei bei schwerer Hautverdickung und einer Unmöglichkeit der Faltenbildung (144). Ein höherer mRSS korreliert mit häufigeren und schwereren Organbeteiligungen (142,144).

Die Calcinosis cutis kann neben der klinischen Untersuchung auch röntgenologisch erfasst werden (142). Für eine Erfassung der Gelenk- und Muskelbeteiligung erfolgt zunächst die klinische Untersuchung mit Testung auf Synovialitis, Gelenkserguss, Sehnenreiben und ein Faustschlussdefizit. Laborchemisch geben ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und eine verlängerte Blutsenkungsgeschwindigkeit Hinweise auf eine humorale Entzündungsreaktion, möglicherweise im Rahmen einer Gelenkbeteiligung. Die Erfassung der Muskelbeteiligung erfolgt ebenso klinisch und kann durch die Bestimmung der Kreatinkinase und Myositis-

spezifischer Auto-AK (Jo-1-AK, U1-RNP-AK, PM-Scl-AK) unterstützt werden (142). Apparativ können bei Verdacht auf eine Sehnenbeteiligung eine Ultraschalluntersuchung (145) und bei Verdacht auf eine Muskelbeteiligung eine magnetresonanztomografische Untersuchung durchgeführt werden (142).

Die diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung einer Beteiligung des GI-Trakts sind nur wenig validiert (89,104). Am häufigsten wird der Ösophagus-Breischluck mit Bariumsulfat als dynamischer Test durchgeführt. Mehr Informationen zu Reflux und Druckverhältnissen liefern die 24-Stunden-pH-Metrie und die Ösophagusmanometrie (142). Eine Ösophagogastroskopie kann strukturelle Veränderungen aufzeigen (142). Für den Nachweis einer Magen- und Dünndarmbeteiligung wird ebenfalls die Gastroskopie angewendet und bei Verdacht auf eine bakterielle Fehlbesiedelung wird ein H₂-Laktulose-Atemtest eingesetzt. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des unteren GI-Trakts sollte eine Koloskopie erfolgen. Für die Objektivierung einer rektalen Inkontinenz kann eine anorektale Manometrie durchgeführt werden (142).

Die Lungenauskultation kann bei einer ILD feinblasige Rasselgeräusche, vor allem über den basalen Lungenabschnitten, ergeben (1). Zur Überprüfung auf eine pulmonale Beteiligung wird eine regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchung (LUFU) mit Bestimmung der totalen Lungenkapazität (TLC), der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) empfohlen (142). In einem Erstassessment sollte bei Patient*innen mit lcSSc auch bei unauffälliger LUFU eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchgeführt werden. Wenn eine dcSSc vorliegt, oder die LUFU pathologische Veränderungen zeigt, wird die Durchführung einer hochauflösenden Computertomographie empfohlen, da diese bereits geringe interstitielle Lungenveränderungen aufzeigen kann und der LUFU in der Diagnostik einer ILD überlegen ist (142,146). Bei Patient*innen mit unauffälliger Computertomographie und ohne hohes Risiko für eine SSc-ILD, kann der Lungensc-Untersuchung als nicht-invasive und strahlenfreie Methode zur jährlichen Verlaufskontrolle eingesetzt werden (146).

Für das frühzeitige Feststellen einer PAH kann der systolische pulmonalarterielle Druck mittels Echokardiographie nicht-invasiv ermittelt werden. Ist dieser über 35 mmHg, sollten engmaschige Kontrollen und gegebenenfalls eine Rechtsherzkatheteruntersuchung veranlasst werden (142).

Die transthorakale Echokardiographie findet auch Anwendung bei der Feststellung einer möglichen Herzbeteiligung. Eine diastolische Relaxationsstörung ist einerseits eine mögliche Herzbeteiligung und tritt andererseits gehäuft mit einer PAH auf. Ergänzend kann ein EKG zur Detektion von Herzrhythmusstörungen (HRST) abgeleitet werden (142). Als weitere Methode zum Screening auf eine Herzbeteiligung kann das NT-proBNP bestimmt werden. Erhöhte Werte treten bei rechts- und auch bei linksventrikulärer Dysfunktion auf (114).

Sowohl eine Lungenbeteiligung als auch eine Herzbeteiligung kann sich zunächst in Form einer verringerten Belastbarkeit präsentieren. Neben einem aktiven Nachfragen diesbezüglich kann eine Spiroergometrie durchgeführt werden, die objektivierbare Werte über die Lungenfunktion unter Belastung liefert (142).

Als Screening auf eine Nierenbeteiligung wird die Bestimmung des Serumkreatinins sowie die Ausscheidung von Albumin und Gesamteiweiß im Urin herangezogen. Bei Patient*innen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer renalen Krise sollten die eben genannten Untersuchungen monatlich, kombiniert mit einer wöchentlichen Blutdruckmessung erfolgen (142).

Zusammenfassend sollte neben einer Basisuntersuchung zum Zeitpunkt der Krankheitsdiagnose zumindest jährlich eine Kontrolluntersuchung mit folgenden Untersuchungen erfolgen: Kapillarmikroskopie, Eiweißausscheidung im Urin, Spiroergometrie, LUFU und eine Echokardiographie (142). Individuell nach Symptomen und Organbeteiligung können weitere Untersuchungen empfehlenswert sein (142).

1.9.2 Autoantikörper

Auto-AK spielen eine wichtige Rolle in der rheumatologischen Diagnostik (147).

1.9.2.1 Systemische Sklerose-typische Autoantikörper

ANA richten sich gegen Zellkernbestandteile und werden vor allem zum Nachweis und zur Differenzierung von Kollagenosen herangezogen. Bei Verdacht auf eine SSc sollte auf das Vorhandensein von ANA gescreent werden (148). Diese lassen sich bei bis zu 95 % der Patient*innen mit SSc nachweisen (148,149). Bei einem Nachweis von ANA erfolgt eine weitere Spezifikation durch Testung auf vorhandene extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), wobei das ENA-Screening auch negativ sein kann (9,148).

CENP-B-AK finden sich bei etwa 20 bis 30 % der Patient*innen mit SSc, häufiger bei Patient*innen mit limitiertem Subtyp. Dementsprechend kommt es bei Vorhandensein dieses AKs häufiger zur Entwicklung einer PAH und DU, während eine Herz-, Nierenbeteiligung und eine schwere Lungenfibrose untypisch sind (49,149,150). Scl-70-AK sind bei etwa 30 bis 40 % der an SSc-Erkrankten positiv und kommen gehäuft bei dcSSc vor. Dieser AK ist assoziiert mit einer frühenILD, einem schweren RP sowie einer Nieren-, GIT- und Herzbeteiligung (49,149,150). 12 bis 25 % weisen RNAP-III-AK auf. Diese kommen öfter beim diffusen Subtyp vor und es sind schwere Haut- sowie Organbeteiligungen vor allem der Niere möglich, wohingegen eine ILD seltener auftritt (49,149,150). Zusätzlich besteht bei Vorhandensein dieses AKs ein erhöhtes Risiko für eine synchrone maligne Erkrankung (151).

Vor allem zu Erkrankungsbeginn ist die klinische Zuteilung zu den verschiedenen Subtypen oft schwierig und die AK werden für eine gewisse Vorhersage und das Festlegen eines geeigneten Kontrollintervalls herangezogen (147,149).

1.9.2.2 Weitere Antikörper

Anti-U1-RNP-AK kommen hochtitrig bei Patient*innen mit Mischkollagenose vor. Bei 10 bis 20 % der SSc-Fälle findet man sie, meist niedertitriger, im Serum (148). Weitere differenzialdiagnostisch relevante AK sind AK gegen doppelsträngige DNA (dsDNA-AK) bei systemischem Lupus erythematoses, Anti-Ro-AK und Anti-La-AK bei primärem Sjögren-Syndrom, seltener bei anderen Kollagenosen, und Anti-Jo1-AK bei Poly-/Dermatomyositis (148). Gegen das Protein „D“ gerichtete Anti-Sm-AK sind spezifischer für den systemischen Lupus erythematoses (148). Anti-Ku-AK sind nur selten positiv bei SSc (2 %), aber ein möglicher Hinweis auf einen Overlap von SSc mit Polymyositis. Bei Vorliegen ist eine inflammatorische Myopathie häufig (149,152).

Häufig assoziiert mit einer SSc ist die primär biliäre Cholangitis (PBC). Es wird empfohlen, bei Vorliegen einer SSc auf eine PBC und vice versa zu screenen (153). Mit antimitochondrialen-AK (AMA) sowie glatte Muskulatur-AK (SMA) gibt es spezifische AK für PBC. AMA sind bei circa einem Viertel der Patient*innen mit SSc positiv (154).

1.9.3 Scores

Um den individuellen Verlauf von Patient*innen beurteilen zu können, werden ein Activity-Score für die Krankheitsaktivität, beziehungsweise ein Severity-Score für die Krankheitsschwere verwendet. Diese werden bei jeder Kontrolle in der Ambulanz bestimmt. Der von der European Scleroderma Study Group eingeführte Aktivitätsscore wurde 2017 von der EUSTAR überarbeitet und bewertet sechs Kriterien (Hautveränderungen, DU, mRSS, Tendon friction rubs, CRP, DLCO). Der Score kann die Werte zwischen null und zehn annehmen, wobei null keiner Aktivität und zehn der maximalen Aktivität entspricht (155). Der Severity-Score beruht auf einer von Medsger et al. (2003) entwickelten Skala (156). Hier wird neun Organsystemen (allgemeine Veränderungen [Gewichtsverlust, Hämatokrit, Hämoglobin], Beteiligung peripherer Gefäße, Haut, Gelenke und Sehnen, Muskeln, GI-Trakt, Lunge, Herz, Niere) je nach Befall und Schwere ein Wert zwischen null und vier zugeordnet (0 = kein Befall, 1 = milder Befall, 2 = moderater Befall, 3 = schwerer Befall, 4 = Befall in der Endphase), der addiert den Medsger-Severity-Score ergibt. Somit kann der Severity-Score Werte zwischen null und 36 annehmen (156,157).

1.10 Therapiestrategien

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sollten SSc-Patient*innen rheumatologisch vorgestellt werden. Die Betreuung sollte in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik interdisziplinär unter Einbeziehung weiterer Fachrichtungen wie zum Beispiel der Dermatologie, Pneumologie, Kardiologie oder Nephrologie erfolgen (3,6). Bisher steht noch keine kausale Therapie zur Verfügung. Eine Vielzahl der Probleme wird symptomatisch, individuell und multimodal (nicht-pharmakologisch und pharmakologisch) behandelt (4).

Die EULAR veröffentlichte 2009 erste Behandlungsempfehlungen, die 2017 in Zusammenarbeit mit der EUSTAR überarbeitet wurden (158,159). Tabelle 2 fasst die empfohlenen Therapien zusammen (158).

Tabelle 2: Übersicht über die medikamentösen Therapien nach den 2017 veröffentlichten Behandlungsempfehlungen der EULAR

Organ-system	Substanz	Ergänzung
SSc-RP	Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ	First-Line
	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	
	Prostanoide intravenös	Schweres RP, Versagen oraler Therapie
DU	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	Verbesserte Heilung
	Iloprost (Prostanoid) intravenös	
	Bosentan (Endothelin-Rezeptorantagonist)	Reduziertes Auftreten
PAH	Endothelin-Rezeptorantagonisten	
	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	
	Riociguat	
	Epoprostenol (oder andere Prostacyclin-Analoga) intravenös	Bei schwerer PAH
Haut & Lunge	Methotrexat	Verbessert bei früher dcSSc den Skin-Score
	Cyclophosphamid	Bei progressiverILD
	Hämatopoetische Stammzelltransplantation	Bei schnell fortschreitender Erkrankung der Haut und Lunge und der drohenden Gefahr von Organversagen Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung!
SRC	Vorsicht im Umgang mit GK	< 10 mg täglich (4); GK nur mit regelmäßigen Blutdruck- und Nierenfunktionskontrollen
	ACE-Hemmer	Sofort bei Symptomen
GI-Trakt	Protonenpumpeninhibitoren	Bei GERD
	Prokinetika	Bei Motilitätsstörungen
	Breitspektrumantibiotika	Bei SIBO

SSc = systemische Sklerose, RP = Raynaud-Phänomen, DU = digitale Ulzera, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, dcSSc = diffuse kutane systemische Sklerose, ILD = interstitielle Lungenerkrankung, SRC = Sklerodermie-assoziierte renale Krise, GK = Glukokortikoide, ACE = Angiotensinkonversionsenzym, GI = gastrointestinal, GERD = gastroösophageale Refluxerkrankung, SIBO = bakterielle Überwucherung des Dünndarms

Quelle: in Anlehnung an Kowal-Bielecka et al. (2017) (158)

Neben Methotrexat (MTX) und Cyclophosphamid werden noch weitere Immunsuppressiva eingesetzt. Cyclophosphamid kann zu einer kutanen und pulmonalen Verbesserung führen, wird aber aufgrund schwerer Nebenwirkungen wie einer Leukopenie, Neutropenie oder einem erhöhten Malignomrisiko nicht mehr als First-Line eingesetzt (2). Eine Alternative ist Mycophenolat-Mofetil (MMF). In der SLS II Studie wurde eine ähnliche Wirksamkeit bezogen auf Lunge und Haut bei besserer Verträglichkeit nachgewiesen. Seitdem ist MMF das Medikament der Wahl bei SSc-ILD und dcSSc (160). Azathioprin (AZA) stellt ebenso eine Alternative bei Hautbeteiligung und bei milderer SSc-ILD dar (1,158,161). Abatacept ist ein weiterer immunsuppressiver Wirkstoff, der vor allem in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis Anwendung findet, aber auch bei SSc eingesetzt wird (6,161–163). Unter Berücksichtigung des Risikos einer SRC werden Glukokortikoide (GK) in niedriger

Dosierung vor allem bei muskuloskelettalen Beschwerden, aber auch bei Hautbeteiligung oder Perikarditis eingesetzt (1,164)

Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler CD20-AK mit breitem Einsatzgebiet, der ebenfalls Wirksamkeit in der Behandlung von SSc zeigt (2). Moazedi-Fürst et al. (2024) zeigten, dass eine vierteljährliche niedrigdosierte RTX-Verabreichung über einen längeren Zeitraum (durchschnittlich 3,9 Jahre) zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des mRSS sowie zu einer stabilen FVC führten und, dass die Anwendung von RTX sicher ist und eine anhaltende Wirksamkeit hat (165).

2 Material und Methoden

2.1 Ziel

Ziel dieser Studie ist es, geschlechtsspezifische Unterschiede bei an SSc-erkrankten Frauen und Männern, die am LKH-Universitätsklinikum Graz an der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie betreut werden, aufzuzeigen. Es sollen neben dem Vergleich der absoluten Zahlen Betroffener auch Unterschiede in der klinischen Ausprägung, Krankheitsaktivität, Serologie und verabreichten Medikamenten analysiert werden. Die primäre Hypothese lautet, dass auch in unserer Studienpopulation mehr Frauen als Männer an einer SSc leiden.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse der zwischen 2004 bis 2023 in openMEDOCS und RCQM gesammelten Daten.

2.3 Ethikvotum

Es wurde entsprechend der standortüblichen Vorgehensweise ein Antrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, der am 24.3.2023 bewilligt wurde (EK-Nummer: 35-205 ex 22/23).

2.4 Datenschutz

Die gesamten Daten wurden pseudonymisiert. Informationen, die einen Personenbezug ermöglichen könnten, wurden getrennt aufbewahrt. Der Zugriff darauf war ausschließlich autorisierten, an der Studie mitwirkenden Personen vorbehalten.

2.5 Patient*innen

Inkludiert wurden männliche und weibliche Patient*innen ab einem Alter von achtzehn Jahren, mit der Diagnose einer SSc und mindestens einem Kontakt mit der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie. Für einen Einschluss mussten zudem Angaben über das Geschlecht und den Subtyp der Erkrankung vorhanden sein.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz wurden mit den Suchkriterien (ICD-10-Diagnosecode M34* und Besuchsfrequenz auf der Abteilung) 445 Patient*innen als mögliche Studienteilnehmer*innen identifiziert. Der Zeitraum umfasste das Intervall zwischen dem 1.1.2004 bis zum 16.3.2023. Für diese Patient*innen wurde mittels einer Abfrage der Krankenhausinformationssysteme openMEDOCs und RCQM unter Durchsicht der Arztbriefe, Ambulanzkarten und Befunde, die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft und in einem weiteren Schritt die Variablen von Interesse erhoben. Es kam zum Ausschluss von 100 Patient*innen, bei denen entweder die Vergabe des ICD-10-Codes nicht nachvollziehbar war oder die nicht den vorgegebenen Einschlusskriterien entsprachen. Dadurch ergab sich eine Studienpopulation von 345 Patient*innen, die in die statistische Analyse miteinbezogen wurden.

2.6 Variablen

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Zielgrößen, die erfasst wurden. Es wurden Aufzeichnungen bis inklusive Juni 2024 berücksichtigt.

Tabelle 3: Erhobene Variablen (allgemein, klinische Manifestationen)

Variable	Typ (Format)	Hinweise
Geschlecht	nominal (m/w)	
Geburtsdatum	Datum (TT.MM.JJJJ)	
Datum bei Erstdiagnose	Datum (TT.MM.JJJJ)	erster Eintrag des ICD-10-Codes oder Datum aus Freitext, falls früher; war nur Jahr angegeben, wurde der 1.1., war nur Monat angegeben, wurde der 1. des Monats übernommen
Alter bei Diagnosestellung	metrisch (Jahre)	berechnet aus Geburtsdatum und Datum bei Erstdiagnose
Raucher*in	nominal (ja/nein)	ja bei Raucher*innen und ehemaligen Raucher*innen
Vitalitätsstatus	nominal (verstorben/lebend)	wenn verstorben → Todesdatum (TT.MM.JJJJ); wenn lebend → letztes Follow-Up (TT.MM.JJJJ)
mediane Beobachtungszeitraum	metrisch (Jahre)	berechnet aus Erstdiagnosedatum und Todesdatum/letztes Follow-Up
Subtyp der Erkrankung	nominal (lcSSc/dcSSc/ssSSc)	
Overlaps	nominal (ja/nein)	wenn ja → PBC, RA, Psoriasisarthritis, MCTD, Polymyositis, Spondyloarthropathien

Severity-Score	metrisch (0-36, dimensionslos)	am nächsten zu Erstdiagnosedatum vorhandene Wert
Activity-Score	metrisch (0-60, dimensionslos)	am nächsten zu Erstdiagnosedatum vorhandene Wert
Klinische Manifestationen		
mRSS	metrisch (0-68, dimensionslos)	am nächsten zu Erstdiagnosedatum vorhandene Wert
Pruritus	nominal (ja/nein)	
Teleangiectasien	nominal (ja/nein)	
Raynaud-Phänomen	nominal (ja/nein)	
Digitale Ulzera	nominal (ja/nein)	
Kapillarmikroskopie	nominal (pathologisch/nicht pathologisch)	
Calcinosis cutis	nominal (ja/nein)	
Beteiligung des Gastrointestinaltrakts	nominal (ja/nein)	wenn ja → Ösophagusbeteiligung, Malabsorptionssyndrom, SIBO
Lungenbeteiligung	nominal (ja/nein)	wenn ja → PAH, ILD
DLCO	metrisch (% vom Sollwert)	am nächsten zu Erstdiagnosedatum vorhandene Wert
Herzbeteiligung	nominal (ja/nein)	wenn ja → Perikarderguss, Perimyokarditis, HRST (falls therapiebedürftig), diastolische Dysfunktion
Arthritis	nominal (ja/nein)	
Tendinitis	nominal (ja / nein)	
Myositis	nominal (ja / nein)	wenn ja → Ku-AK
Nierenbeteiligung	nominal (ja / nein)	wenn ja → SRC
Sicca-Symptomatik	nominal (ja / nein)	ja bei Xerostomie oder und Xerophthalmie oder und Sjögren-Syndrom
Beteiligung der Geschlechtsorgane	nominal (ja / nein)	ja bei ED beziehungsweise FSD
sekundäres APL-Syndrom	nominal (ja / nein)	

lcSSc = limitierte kutane systemische Sklerose, dcSSc = diffuse kutane systemische Sklerose, ssSSc = systemische Sklerose ohne Sklerodermie, PBC = primär biliäre Cholangitis, RA = rheumatoide Arthritis, MCTD = Mischkollagenose, mRSS = modifizierter-Rodnan Skin-Score, SIBO = small intestinal bacterial overgrowth, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, ILD = interstitielle Lungenerkrankung, HRST = Herzrhythmusstörung, AK = Antikörper, SRC = Sklerodermie-assoziierte renale Krise, ED = erektile Dysfunktion, FSD = female sexual dysfunction, APL-Syndrom = Antiphospholipidsyndrom

In Tabelle 4 sind die erhobenen Laborparameter aufgelistet. Bei mehreren Aufzeichnungen wurden die am nächsten zum Erstdiagnosedatum erfassten übernommen.

Tabelle 4: Erhobene Laborparameter

Laborparameter	Typ (Format)	Hinweis
ANA	nominal (ja/nein)	wenn ja → ANA-Titer (ordinal)
ENA-Screening	nominal (ja/nein)	

RNP-70-AK	nominal (ja/nein)	
U1RNP-AK	nominal (ja/nein)	
SmD-AK	nominal (ja/nein)	
Ro-AK	nominal (ja/nein)	
La-AK	nominal (ja/nein)	
Sci-70-AK	nominal (ja/nein)	
CENP-B-AK	nominal (ja/nein)	
Jo-1-AK	nominal (ja/nein)	
RNAP-III-AK	nominal (ja/nein)	
AMA-AK	nominal (ja/nein)	
Ribosomale AK	nominal (ja/nein)	
SMA-AK	nominal (ja/nein)	
dsDNA-AK	nominal (ja/nein)	
Testosteronspiegel	metrisch (ng/mL)	
CRP	metrisch (mg/L)	

ANA = antinukleäre Antikörper, ENA = extrahierbare nukleäre Antigene, AK = Antikörper, CRP = C-reaktives Protein

Als weiterer Punkt wurde erhoben, welche Immunsuppressiva die Patient*innen im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums erhielten. In Tabelle 5 sind die erfassten Medikamente dargestellt.

Tabelle 5: Erfasste Medikamente

Medikament	Typ (Format)	Hinweis
Glukokortikoid	nominal (ja/nein)	
Methotrexat	nominal (ja/nein)	
Mycophenolat-Mofetil	nominal (ja/nein)	
Azathioprin	nominal (ja/nein)	
Rituximab	nominal (ja/nein)	
Abatacept	nominal (ja/nein)	
Andere	nominal (ja/nein)	wenn ja → Angabe des Medikaments

Es waren nicht alle Parameter für alle Patient*innen zu erheben (Untersuchung bei fehlender Notwendigkeit nicht durchgeführt beziehungsweise keine Angaben in den Freitextfeldern), daher unterscheidet sich die Grundgesamtheit abhängig von der betrachteten Variable.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS Statistics 29.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ festgelegt.

Die deskriptive Statistik erfolgte für qualitative Variablen durch Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten. Für numerische Daten wurden Median

(Md), Minimum (min), Maximum (max), Interquartilsabstand (IQR), arithmetischer Mittelwert (\bar{x}) und die Standardabweichung (s) berechnet. Teilweise wurden die Sachverhalte zusätzlich grafisch dargestellt.

Nominale Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) auf Unterschied getestet. Bei erwarteten Zellhäufigkeiten von unter fünf wurde zusätzlich der exakte Test nach Fisher berechnet und bei den Ergebnissen angegeben. Für metrische Daten wurde zunächst das Vorliegen einer Normalverteilung mittels Quantil-Quantil-Diagramms geprüft. Bei Erfüllung der Normalverteilung wurde der t-Test für unverbundene Stichproben, bei keiner Erfüllung der Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) angewendet.

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Häufigkeiten innerhalb der Tabellen in der Form „n (%)“ angegeben, wobei sich die Prozent in der Spalte „Gesamt“ auf die Anzahl der jeweils gültigen Fälle und die Prozent bei Frauen/Männer jeweils auf die Anzahl gültiger Fälle innerhalb des Geschlechts beziehen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Allgemeine Parameter

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse.

Tabelle 6: Ergebnisüberblick und Häufigkeiten der erhobenen allgemeinen Parameter

	Gesamt (n [% innerhalb der gültigen Fälle])	Frauen (n [% innerhalb des Geschlechts])	Männer (n [% innerhalb des Geschlechts])	p-Wert (χ^2)	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
Geschlecht	345 (100 %)	293 (84,9 %)	52 (15,1 %)	/	/
Alter bei Diagnosestellung [a]	Md = 53 IQR = 23 min = 18 max = 88 \bar{x} = 53,54 s = 14,41	Md = 53 IQR = 22 min = 18 max = 88 \bar{x} = 54,19 s = 14,65	Md = 49 IQR = 19 min = 25 max = 78 \bar{x} = 49,92 s = 12,49	t-Test: p = 0,049	
Vitalitätsstatus (n = 245, w = 205, m = 40)					
lebend	216 (88,2 %)	181 (88,3 %)	35 (87,5 %)	0,887	0,795
verstorben	29 (11,8 %)	24 (11,7 %)	5 (12,5 %)		
Beobachtungszeitraum [a] (n = 340, w = 292, m = 48)	Md = 8,85 IQR = 11,65 min = 0 max = 56,20 \bar{x} = 9,96 s = 8,05	Md = 8,85 IQR = 11,53 min = 0 max = 56,20 \bar{x} = 9,94 s = 7,99	Md = 8,33 IQR = 11,74 min = 0,02 max = 43,80 \bar{x} = 10,06 s = 8,49	MWU-Test: p = 0,996	
Raucherstatus (n = 204, w = 163, m = 41)	80 (39,2 %)	57 (35 %)	23 (56,1 %)	0,013	/
Severity-Score (n = 226, w = 191, m = 35)	Md = 3 IQR = 3 min = 0 max = 16 \bar{x} = 3,37 s = 2,53	Md = 3 IQR = 4 min = 0 max = 16 \bar{x} = 3,26 s = 2,53	Md = 3 IQR = 3 min = 1 max = 11 \bar{x} = 3,94 s = 2,46	MWU-Test: p = 0,081	
Activity-Score (n = 228, w = 193, m = 35)	Md = 0,5 IQR = 2 min = 0 max = 7 \bar{x} = 1,24 s = 1,55	Md = 0,5 IQR = 2 min = 0 max = 7 \bar{x} = 1,254 s = 1,523	Md = 0,5 IQR = 1 min = 0 max = 6 \bar{x} = 1,143 s = 1,717	MWU-Test: p = 0,329	

n = Anzahl gültiger Fälle, a = Jahre, w = Anzahl gültiger weiblicher Fälle, m = Anzahl gültiger männlicher Fälle, Md = Median, IQR = Interquartilsabstand, min = Minimum, max = Maximum, \bar{x} = Mittelwert, s = Standardabweichung, MWU-Test = Mann-Whitney-U-Test

3.1.1 Geschlechterverteilung

Die gesamte Stichprobe umfasst 345 Patient*innen. Davon sind 293 Personen weiblich (84,93 %) und 52 Personen männlich (15,07 %).

Geschlechterverteilung der Patient*innen

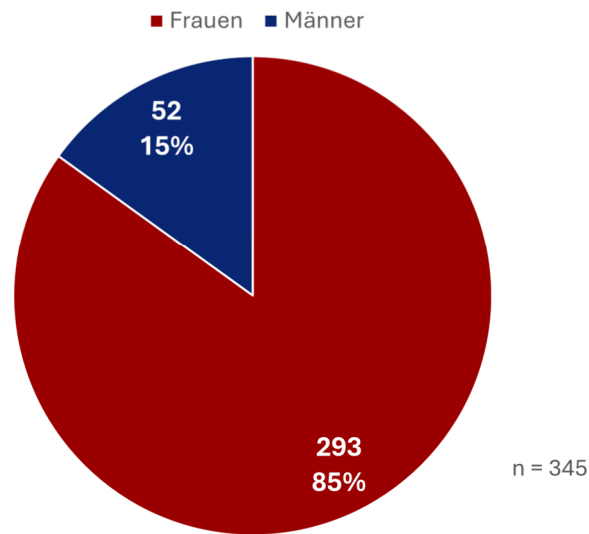


Abbildung 2: Anteil männlicher und weiblicher Patient*innen an der Gesamtzahl

3.1.2 Alter bei Diagnosestellung

In der Gesamtkohorte liegt das Alter bei Diagnosestellung im Durchschnitt bei 53,5 Jahren ($s = 14,4$). Nach Geschlechtertrennung zeigt sich dieses Alter bei den Männern mit 49,9 ($s = 12,49$) um 4,3 Jahre niedriger als bei den Frauen mit 54,2 ($s = 14,7$). Bei vorliegender Normalverteilung der Daten wird ein t-Test durchgeführt, der eine statistische Signifikanz des Unterschieds zeigt ($p = 0,049$).

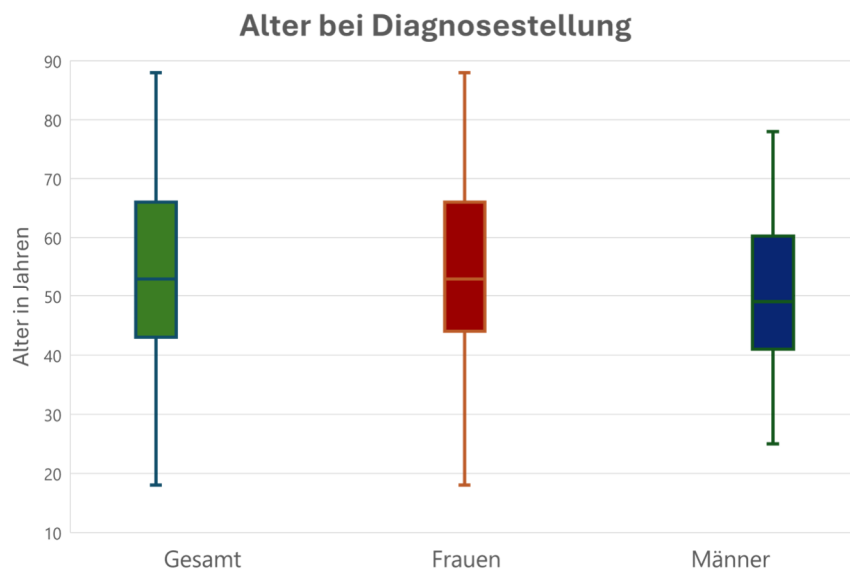


Abbildung 3: Boxplot des Alters bei Diagnosestellung in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.1.3 Vitalitätsstatus und Beobachtungszeitraum

Für 245 Patient*innen (205 Frauen, 40 Männer) konnte der Vitalitätsstatus erhoben werden. Es sind 29 Patient*innen (11,8 %) verstorben und 216 Patient*innen (88,2 %) lebend. In der Frauenkohorte sind 11,7 % verstorben versus 88,3 % lebend. Innerhalb der Männerkohorte ist das Verhältnis von 12,5 % Verstorbenen zu 87,5 % Lebenden ähnlich. Bei Testung auf Unterschied zwischen Männern und Frauen zeigt sich keine statistische Signifikanz (χ^2 : $p = 0,887$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,795$).

Der Beobachtungszeitraum wurde als Zeitraum zwischen Erstdiagnose und letztem Follow-Up oder Tod definiert. Diese Zeitspanne konnte für 340 Proband*innen bestimmt werden (292 Frauen, 48 Männer). Insgesamt umfasst der Beobachtungszeitraum im Median 8,85 Jahre (min = 0, max = 56,20, IQR = 11,65). In der Gruppe der Frauen sind bis auf den IQR von 11,53 die Lagemaße ident. Bei den Männern ist der mediane Beobachtungszeitraum mit 8,33 Jahren kürzer (min = 0,02, max = 43,80, IQR = 11,74). Bei Nichterfüllung der Normalverteilungskriterien wird der MWU-Test berechnet, der einen nicht signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen ergibt ($p = 0,096$).

3.1.4 Raucherstatus

Der Raucherstatus konnte für 204 Patient*innen (163 Frauen, 41 Männer) erhoben werden. Insgesamt finden sich 80 Raucher*innen (39,2 %). Innerhalb der Gruppe der Frauen rauchen mit einem prozentualen Anteil von 35 % weniger Personen als innerhalb der Gruppe der Männer, wo mehr als die Hälfte, genau 56,1 %, Raucher oder ehemalige Raucher sind. Die Berechnung des χ^2 -Tests zeigt mit einem $p = 0,013$ eine statistische Signifikanz des Unterschieds.

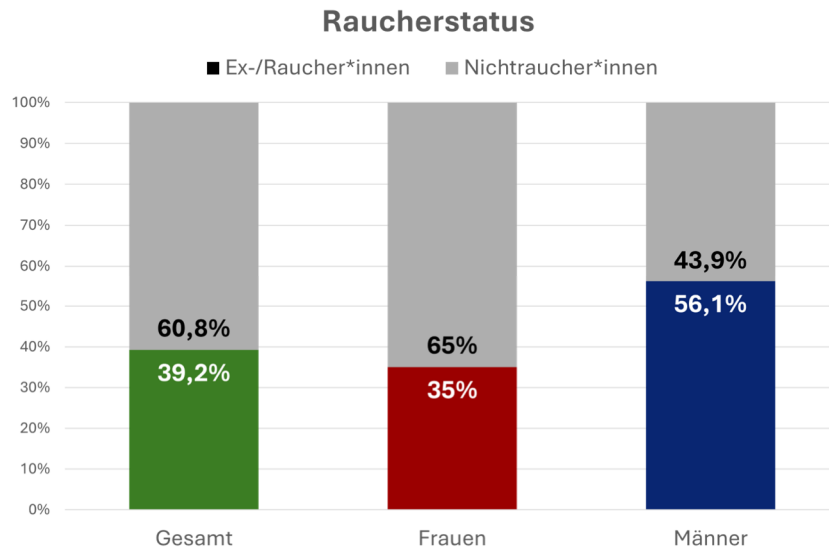


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung des Raucherstatus in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.1.5 Krankheitsscores

Activity- und Severity-Score folgen keiner Normalverteilung.

Der Severity-Score konnte für 226 Patient*innen (191 Frauen, 35 Männer) erfasst werden. In der Gesamtkohorte wird ein Median von 3 berechnet (min = 0, max = 16, IQR = 3). Auch innerhalb der Gruppen der Männer und Frauen liegt der Median jeweils bei 3. Die Spannweite und der Interquartilsabstand ist bei den Frauen größer (min = 0, max = 16, IQR = 4) als bei den Männern (min = 1, max = 11, IQR = 3). Der MWU-Test ergibt mit $p = 0,081$ keine statistische Signifikanz des Unterschieds.

Es konnten von 228 Personen (193 Frauen, 35 Männer) Werte des Activity-Scores gesammelt werden. Der Median ist in der Gesamtkohorte (min = 0, max = 7, IQR = 2) als auch in der Kohorte der Frauen (min = 0, max = 7, IQR = 7) und der Kohorte der Männer (min = 0, max = 6, IQR = 1) 0,5. Auch hier wird der MWU-Test herangezogen, wo mit einem $p = 0,329$ ein nicht statistisch signifikanter Unterschied festgestellt wird.

3.1.6 Subtypen

Aufgrund der Einschlusskriterien war von allen Patient*innen der Subtyp bekannt. Die erhobenen und berechneten Zahlen können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Überblick über die Verteilung der Subtypen auf alle Patient*innen und auf die Geschlechter

	Gesamt (n = 345)	Frauen (n = 293)	Männer (n = 52)	p-Wert (χ^2)	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
lcSSc	225 (65,2 %)	196 (66,9 %)	29 (55,8 %)	0,052	0,054
dcSSc	102 (29,6 %)	85 (29 %)	17 (32,7 %)		
ssSSc	18 (5,2 %)	12 (4,1 %)	6 (11,5 %)		

n = Anzahl gültiger Fälle

lcSSc = limitierte kutane systemische Sklerose, dcSSc = diffuse kutane systemische Sklerose, ssSSc = systemische Sklerose ohne Sklerodermie

In der Gesamtheit zeigen 225 Patient*innen (65,2 %) eine lcSSc, 102 Patient*innen (29,6 %) eine dcSSc und 18 Patient*innen (5,2 %) eine ssSSc. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ist die lcSSc am häufigsten, gefolgt von der dcSSc und zuletzt der ssSSc. Im Vergleich zwischen den Geschlechtern ist bei den Frauen die lcSSc häufiger vertreten (66,9 % versus 55,8 %), wohingegen Männer häufiger an einer dcSSc (32,7 % versus 29 %) und an einer ssSSc (11,5 % versus 4,1 %) erkranken. Zur Testung auf Unterschied werden ein χ^2 -Test und der exakte Test nach Fisher durchgeführt, die knapp keine statistische Signifikanz ergeben (χ^2 : p = 0,052, exakter Test nach Fisher: p = 0,054).

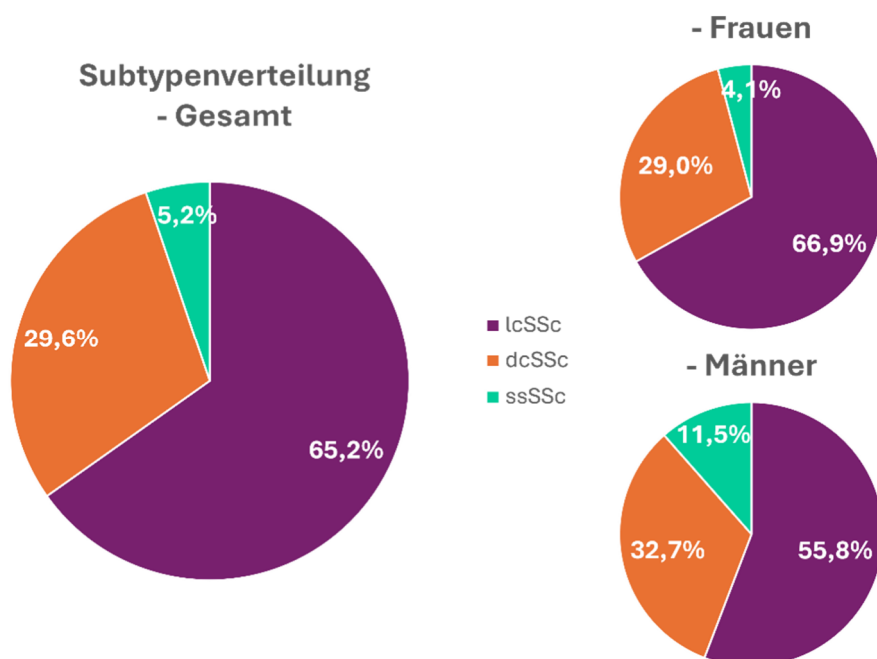


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Subtypen auf alle Patient*innen und auf die Geschlechter

3.1.7 Overlap-Syndrome

Von der Gesamtkohorte mit 345 Patient*innen haben 53 Personen ein Overlap-Syndrom. Tabelle 8 fasst die im nachfolgenden diskutierten Zahlen zusammen.

Tabelle 8: Überblick über die Häufigkeiten von Overlaps und sekundärem APL-Syndrom

	Gesamt (n = 345) (n [% innerhalb der gültigen Fälle])	Frauen (n = 293) (n [% innerhalb des Geschlechts])	Männer (n = 52) (n (% innerhalb des Geschlechts])	p-Wert (χ^2)	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
Overlaps	53 (15,4 %)	47 (16 %)	6 (11,5 %)	0,407	/
RA	7*	7*	0*		
MCTD	13*	10*	3*		
Polymyositis	3*	2*	1*		
Psoriasisarthritis	6*	6*	0*		
Andere Overlaps	2*	2*	0*		
Andere Overlaps: undifferenzierte Spondyloarthropathie, periphere Spondyloarthritis					
PBC	26 (7,5 %)	23 (7,8 %)	3 (5,8 %)		
Sek. APL-Syndrom	19 (5,5 %)	16 (5,5 %)	3 (5,8 %)	0,928	1,000

n = Anzahl gültiger Fälle

RA = rheumatoide Arthritis, MCTD = Mischkollagenose, PBC = primär biliäre Cholangitis, sek. APL-Syndrom = sekundäres Antiphospholipid-Syndrom

*Aufgrund der geringen Häufigkeiten werden keine Prozentangaben angeführt.

Die 53 Personen mit Overlap-Syndrom teilen sich auf 47 weibliche und 6 männliche Proband*innen auf. Gemessen an der Gesamtzahl an Frauen und Männern weisen mehr Frauen (16 %) als Männer (11,5 %) ein Overlap-Syndrom auf. Die Testung auf Unterschied ergibt keine statistische Signifikanz ($p = 0,407$).

Das häufigste Overlap ist die PBC, die bei 26 Patient*innen (7,5 %) vorliegt. Davon sind 23 Personen weiblich, 3 Personen männlich. Die Anzahl der weiteren erfassten Overlaps können Tabelle 8 entnommen werden. Die qualitativ erfassten weiteren Overlaps sind eine undifferenzierte Spondyloarthropathie und eine periphere Spondyloarthritis.

Das sekundäre Antiphospholipid-Syndrom wurde miterfasst. In der Gesamtkohorte weisen 19 Personen (5,5 %) ein sekundäres Antiphospholipid-Syndrom auf. Dieses teilt sich gemessen an der relativen Häufigkeit homogen auf 16 Frauen (5,5 %) und 3 Männer (5,8 %) auf. Ein Test auf statistische Signifikanz des Unterschieds wird durchgeführt und ergibt keine statistische Signifikanz (χ^2 : $p = 0,928$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

3.2 Klinik

Tabelle 9 fasst die in den folgenden Kapiteln vorgestellten Ergebnisse zu den klinischen Manifestationen zusammen.

Tabelle 9: Überblick über die klinischen Manifestationen gesamt und aufgeteilt nach Geschlecht

	Gesamt (n [% innerhalb der gültigen Fälle])	Frauen (n [% innerhalb des Geschlechts])	Männer (n [% innerhalb des Geschlechts])	p-Wert (χ^2)	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
Raynaud-Syndrom (n = 338, w = 287, m = 51)	321 (95 %)	271 (94,4 %)	50 (98 %)	0,277	0,486
Kapillarmikroskopie (n = 250, w = 216, m = 34)	224 (89,6 %)	193 (89,4 %)	31 (91,2 %)	0,746	1,000
Digitale Ulzera (n = 335, w = 283, m = 52)	156 (46,6 %)	126 (44,5 %)	30 (57,7 %)	0,080	/
mRSS (n = 267, w = 227, m = 40)	Md = 4 IQR = 10 min = 0 max = 44 \bar{x} = 6,72 s = 8,29	Md = 4 IQR = 10 min = 0 max = 44 \bar{x} = 6,64 s = 8,38	Md = 5 IQR = 12 min = 0 max = 34 \bar{x} = 7,15 s = 7,89	MWU-Test: p = 0,507	
Pruritus (n = 324, w = 274, m = 50)	30 (9,3 %)	27 (9,9 %)	3 (6,0 %)	0,387	0,595
Teleangiektasien (n = 329, w = 279, m = 50)	143 (43,5 %)	119 (42,7 %)	24 (48 %)	0,482	/
Calcinosis cutis (n = 331, w = 279, m = 52)	97 (29,3 %)	88 (31,5 %)	9 (17,3 %)	0,038	/
Ösophagusbeteiligung (n = 289, w = 251, m = 38)	184 (63,7 %)	160 (63,7 %)	24 (63,2 %)	0,944	/
GIT-Beteiligung (n = 301, w = 257, m = 44)	31 (10,3 %)	28 (10,9 %)	3 (6,8 %)	0,411	0,592
Malabsorptionssyndrom (n = 29, w = 26, m = 3)	8 (27,6 %)	7 (26,9 %)	1 (33,3 %)	0,814	1,000
SIBO (n = 30, w = 27, m = 3)	5 (16,7 %)	5 (18,5 %)	0 (0 %)	0,414	1,000
Lungenbeteiligung (n = 334, w = 283, m = 51)	173 (51,8 %)	148 (52,3 %)	25 (49 %)	0,666	/
PAH (n = 171, w = 146, m = 25)	66 (38,6 %)	59 (40,4 %)	7 (28 %)	0,239	/
ILD (n = 180, w = 154, m = 26)	143 (79,4 %)	122 (79,2 %)	21 (80,8 %)	0,857	/
DLCO [%] (n = 293, w = 244, m = 49)	Md = 77 IQR = 25 min = 27 max = 122 \bar{x} = 76,65 s = 18,62	Md = 78 IQR = 26 min = 29 max = 118 \bar{x} = 77,75 s = 18,2	Md = 72 IQR = 21 min = 27 max = 122 \bar{x} = 71,18 s = 19,86	t-Test: p = 0,024	
Herzbeteiligung (n = 314, w = 268, m = 46)	109 (34,7 %)	93 (34,7 %)	16 (34,8 %)	0,991	/
Perikarderguss (n = 107, w = 91, m = 16)	35 (32,7 %)	28 (30,8 %)	7 (43,8 %)	0,307	/

Perimyokarditis (n = 107, w = 91, m = 16)	12 (11,2 %)	10 (11 %)	2 (12,5 %)	0,860	1,000
HRST (n = 107, w = 91, m = 16)	9 (8,4 %)	8 (8,8 %)	1 (6,3 %)	0,736	1,000
diastolische Dysfunktion (n = 108, w = 92, m = 16)	88 (81,5 %)	75 (81,5 %)	13 (81,3 %)	0,979	1,000
Arthritis (n = 340, w = 288, m = 52)	58 (17,1 %)	54 (18,8 %)	4 (7,7 %)	0,051	/
Tendinitis (n = 338, w = 286, m = 52)	45 (13,3 %)	39 (13,6 %)	6 (11,5 %)	0,682	/
Myositis (n = 337, w = 285, m = 52)	15 (4,5 %)	12 (4,2 %)	3 (5,8 %)	0,616	0,712
Ku-AK-Positivität (n = 13, w = 10, m = 3)	2 (15,4 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0,400	1,000
Nierenbeteiligung (n = 335, w = 283, m = 52)	16 (4,8 %)	10 (3,5 %)	6 (11,5 %)	0,013	0,024
SRC (n = 19, w = 14, m = 5)	7 (36,8 %)	3 (21,4 %)	4 (80 %)	0,020	0,038
Sicca-Symptomatik (n = 337, w = 285, m = 52)	142 (42,1 %)	129 (45,3 %)	13 (25 %)	0,007	/
ED/FSD (n = 324, w = 273, m = 51)	8 (2,5 %)	6 (2,2 %)	2 (3,9 %)	0,467	0,617

n = Anzahl gültiger Fälle, w = Anzahl gültiger weiblicher Fälle, m = Anzahl gültiger männlicher Fälle, Md = Median, IQR = Interquartilsabstand, min = Minimum, max = Maximum, \bar{x} = Mittelwert, s = Standardabweichung, MWU-Test = Mann-Whitney-U-Test

mRSS = modifizierter Rodnan-Skin-Score, GIT = Gastrointestinaltrakt, SIBO = small intestinal bacterial overgrowth, PAH = pulmonalerterielle Hypertonie, ILD = interstitielle Lungenerkrankung, DLCO = Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, HRST = Herzrhythmusstörung, AK = Antikörper, SRC = Scleroderma renal crisis, ED = erektile Dysfunktion, FSD = female sexual dysfunction

3.2.1 Raynaud-Syndrom, digitale Ulzera und Kapillarmikroskopie

An einem Raynaud-Syndrom leiden 321 von 338 Personen und damit 95 %. Bei den Frauen sind 271 von 287 (94,4 %) Personen, bei den Männern 50 von 51 (98 %) Personen betroffen. Es kann keine statistische Signifikanz für den Unterschied nachgewiesen werden (χ^2 : p = 0,277, exakter Test nach Fisher: p = 0,486).

Für 335 Patient*innen (283 Frauen, 52 Männer) konnten Aussagen über das Vorliegen von DU getätigt werden. Insgesamt 156 Personen (46,6 %) davon weisen diese auf. Im Gegensatz zu den Frauen, bei denen 44,5 % betroffen sind, sind bei den Männern mehr als die Hälfte, nämlich 57,7 % betroffen. Der χ^2 -Test ergibt einen p-Wert von 0,080 und damit keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Das Ergebnis der Kapillarmikroskopie war für 250 Personen (216 Frauen, 34 Männer) nachvollziehbar. Es zeigt sich ein auffälliger Befund bei insgesamt 224 Personen (89,6 %), bei 89,4 % der Frauen und 91,2 % der Männer. Tests zur

Beurteilung von statistischer Signifikanz des Unterschieds bleiben negativ (χ^2 : $p = 0,746$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

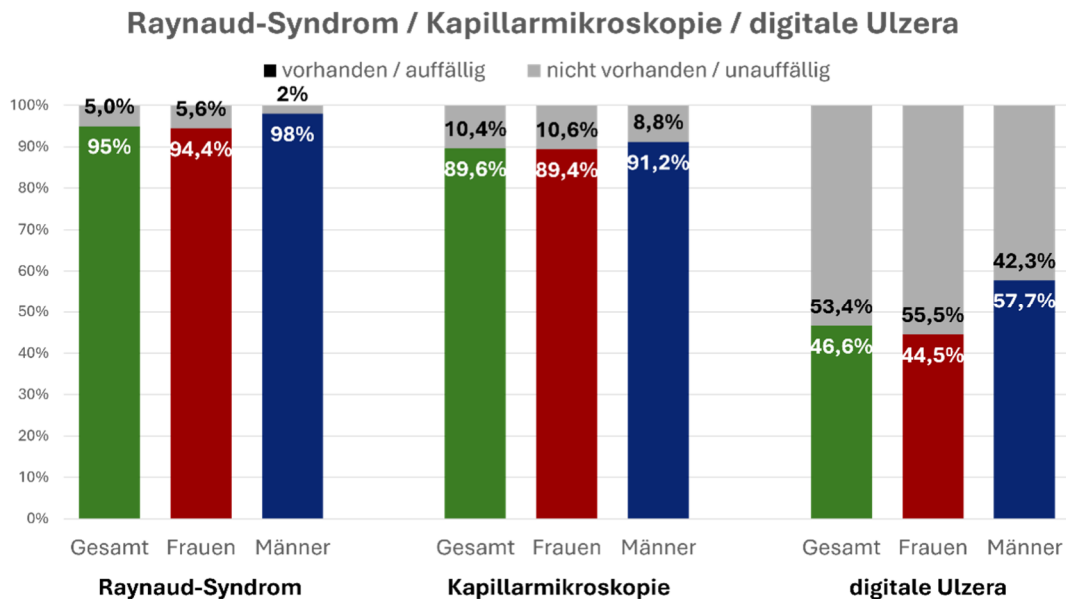


Abbildung 6: Prozentuales Auftreten von Raynaud-Syndrom, einer pathologischen Kapillarmikroskopie und digitalen Ulzera innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.2 Hautbeteiligung

Der mRSS war für 267 Personen, davon 227 Frauen und 40 Männer, eruierbar. In der Gesamtkohorte liegt der Median bei 4 (min = 0, max = 44, IQR = 10). In der Gruppe der Frauen zeigen sich die Werte ident zur Gesamtkohorte, wohingegen der Median bei den Männern mit 5 etwas höher ist (min = 0, max = 0, IQR = 12). Bei Nichterfüllung der Normalverteilungskriterien wird ein MWU-Test durchgeführt, der keinen statistisch signifikanten Unterschied ergibt ($p = 0,507$).

30 aus 324 Personen (9,3 %) leiden an einem Pruritus. Innerhalb der Frauen sind 9,9 % davon betroffen, wohingegen bei den Männern nur 6 % betroffen sind. Sowohl der χ^2 -Test als auch der exakte Test nach Fisher liefern einen p -Wert $> 0,05$ (χ^2 : $p = 0,387$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,595$).

Für 329 Personen (279 Frauen, 50 Männer) ließ sich erheben, ob Teleangiektasien vorlagen. Bei 43,5 % der Patient*innen sind diese vorhanden. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern beträgt 5,3 Prozentpunkte und ist bei den Männern mit 48 % höher als bei den Frauen mit 42,7 %. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,482$).

Ob eine Calcinosis cutis vorlag, konnte für 331 Patient*innen (279 Frauen, 52 Männer) erfasst werden. Diese Manifestation ist bei insgesamt 97 Personen (29,3 %) identifizierbar, wovon 88 Personen Frauen und 9 Personen Männer sind. Daraus ergibt sich ein Auftreten bei 31,5 % der Frauen beziehungsweise bei 17,3 % der Männer. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,038$).

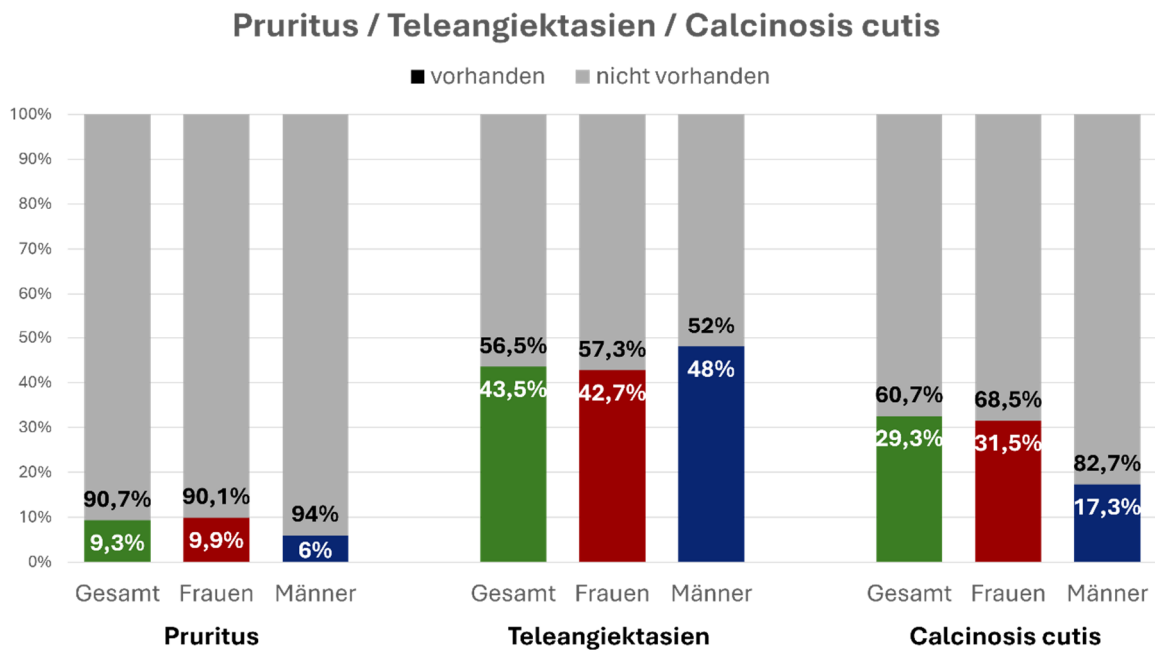


Abbildung 7: Prozentuales Auftreten von Pruritus, Teleangiektasien oder einer Calcinosis cutis innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.3 Ösophagusbeteiligung

Der Ösophagus ist bei 97 aus 331 Patient*innen (63,7 %) betroffen. Hier zeigt sich kein eindeutiger Unterschied zwischen den Geschlechterkategorien mit 160 betroffenen Frauen (63,7 %) und 24 betroffenen Männern (63,2 %). Es zeigt sich im χ^2 -Test kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,944$).

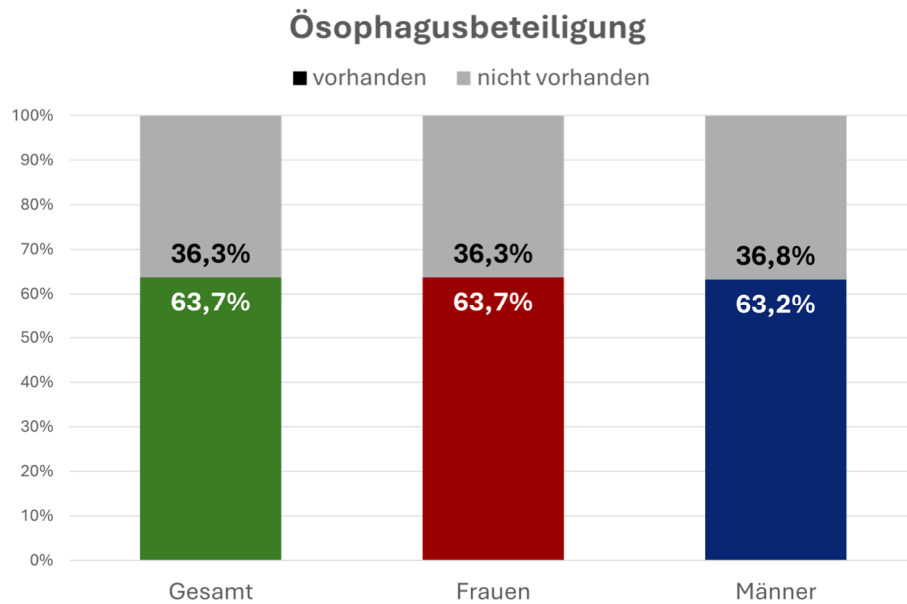


Abbildung 8: Prozentuales Auftreten einer Ösophagusbeteiligung innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.4 Weitere gastrointestinale Beteiligung

Für 301 Patient*innen (257 Frauen, 44 Männer) war eine Beteiligung des GI-Trakts, unabhängig vom Ösophagus, beurteilbar. Von diesen haben 31 Personen (10,3 %) eine entsprechende Beteiligung. Diese Anzahl teilt sich auf 28 Frauen und 3 Männer auf. Damit zeigt sich innerhalb der Frauenkohorte eine höhere Beteiligung mit 10,9 % gegenüber den Männern mit 6,8 %. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,411$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,592$).

Ob ein Malabsorptionssyndrom vorlag, konnte insgesamt nur für 29 Personen (26 Frauen, 3 Männer) beurteilt werden. Betroffen sind 8 Personen, entsprechend 27,6 %. Davon entfallen 7 Fälle auf Frauen (18,5 %) und ein Fall auf einen Mann (33,3 %). Der Unterschied zeigt sich nicht signifikant (χ^2 : $p = 0,814$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

Eine SIBO war ebenso nur für einen Bruchteil, nämlich für 30 der inkludierten Patient*innen (27 Frauen, 3 Männer) zu eruieren. Hiervon sind 5 Personen (16,7 %) betroffen, wovon allesamt Frauen sind. Somit sind innerhalb der Gruppe der Frauen 18,5 % betroffen und innerhalb der Gruppe der Männer 0 %. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,414$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

GIT-Beteiligung / Malabsorptionssyndrom / SIBO

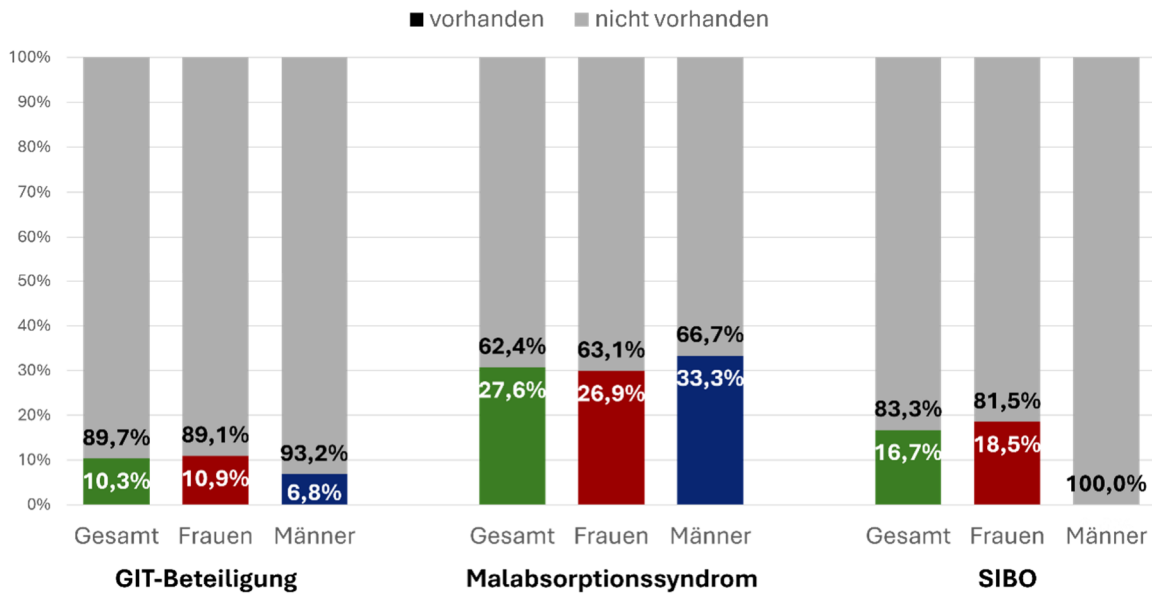


Abbildung 9: Prozentuales Auftreten einer gastrointestinalen Beteiligung, eines Malabsorptionssyndroms und einer SIBO innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.5 Lungenbeteiligung

Die Lunge ist bei 173 aus 334 Personen (51,8 %) betroffen. Bei den Frauen sind es 148 (52,3 %) und bei den Männern 25 Personen (49 %). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,666 nicht statistisch signifikant.

Die PAH konnte für 171 Patient*innen (146 Frauen, 25 Männer) beurteilt werden. Von diesen präsentieren sich insgesamt 66 Patient*innen (38,6 %) mit einer PAH-Manifestation. Davon sind 59 Personen weiblich und 7 Personen männlich. Daraus ergibt sich mit 40,4 % gegenüber 28 % ein höherer Prozentwert für die Frauen als für die Männer. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,239$).

Für 180 Patient*innen (154 Frauen, 26 Männer) war feststellbar, ob eine ILD vorlag. Bei 143 Patient*innen beziehungsweise 79,4 % zeigt sich eine ILD. Innerhalb der Gruppe der Frauen betrifft es 122 Personen (79,2 %) und innerhalb der Gruppe der Männer betrifft es 21 Personen (80,8 %). Die Testung auf Unterschied ergibt mit einem p von 0,857 keine statistische Signifikanz.

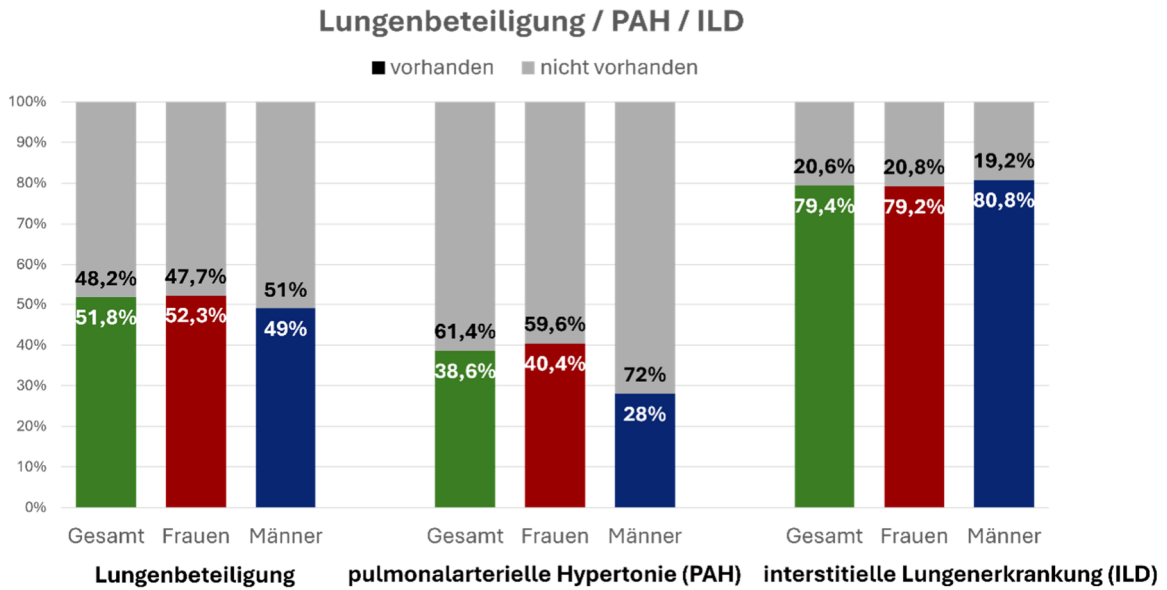


Abbildung 10: Prozentuales Auftreten einer Lungenbeteiligung, pulmonalarteriellen Hypertonie und interstitiellen Lungenerkrankung innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

Die DLCO konnte für 244 Patientinnen und 49 Patienten bestimmt werden. Über beide Geschlechtergruppen hinweg wird ein \bar{x} von 76,65 % mit einer s von 18,62 % berechnet. Bei den Frauen zeigt sich mit 77,75 % (s = 18,2 %) im Durchschnitt eine höhere DLCO als bei den Männern mit 71,18 % (s = 19,86 %). Die Werte folgen einer Normalverteilung und somit wird für die Beurteilung des Unterschieds der t-Test angewendet, der einen statistisch signifikanten Unterschied offenbart (p = 0,024).

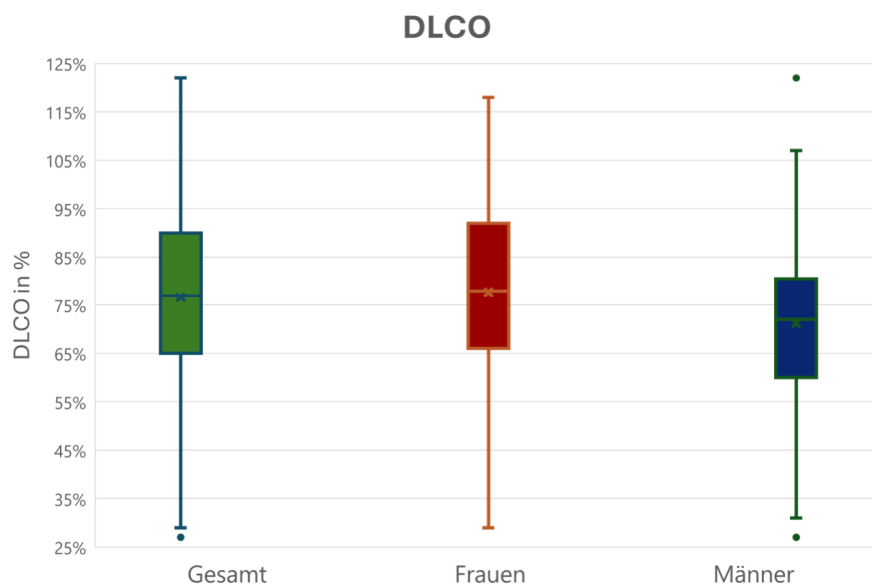


Abbildung 11: Boxplot zur Verteilung der DLCO in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.6 Herzbeteiligung

Für 314 Patient*innen (268 Frauen, 46 Männer) konnte bestimmt werden, ob sie an einer allgemeinen Herzbeteiligung leiden. Bei 34,7 % davon ist eine kardiale Beteiligung identifizierbar. Dies betrifft ausgeglichen 34,7 % der Frauen und 34,8 % der Männer. Die Testung auf Unterschied mittels χ^2 -Test zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,991$).

Bei 35 von 107 Patient*innen (32,7 %) wird im erfassten Krankheitsverlauf ein Perikarderguss festgestellt. Diese Anzahl teilt sich auf 28 Frauen und 7 Männer auf. Innerhalb der Männergruppe ist der Perikarderguss mit 43,8 % häufiger anzutreffen als innerhalb der Frauengruppe mit 30,8 %. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,307$).

Das Auftreten einer therapiebedürftigen HRST kann bei 9 von 107 Patient*innen, entsprechend 8,4 %, nachgewiesen werden. Aufgeteilt nach Geschlecht betrifft es 8 Frauen und einen Mann. Die entsprechenden Prozentzahlen von 8,8 % bei den Frauen und 6,3 % bei den Männern unterscheiden sich nur gering voneinander. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,736$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

Als mögliche Ausprägung einer Herzbeteiligung wurde ebenso die diastolische Dysfunktion erhoben. Für 108 Personen (92 Frauen, 16 Männer) konnten diesbezüglich nachvollziehbare Aufzeichnungen verwertet werden. Bei 88 Patient*innen, also 81,5 %, liegt eine diastolische Dysfunktion vor. Betroffen sind 81,5 % der Frauen (75 Personen) und 81,3 % der Männer (13 Personen). Es ist keine statistische Signifikanz des Unterschieds nachweisbar (χ^2 : $p = 0,979$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

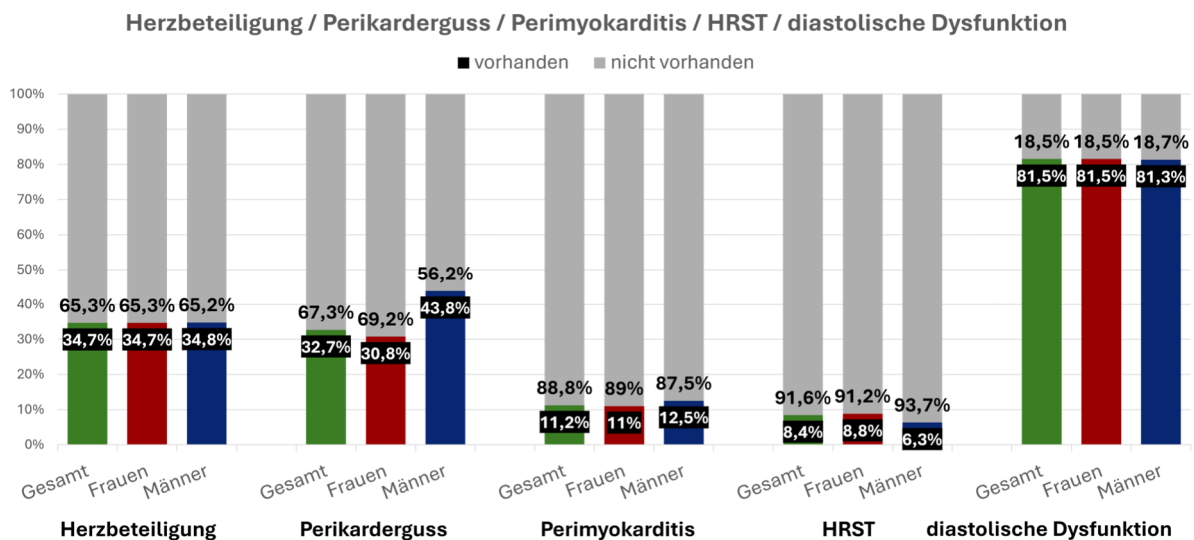


Abbildung 12: Prozentuales Auftreten einer kardialen Beteiligung, eines Perikardergusses, einer Perimyokarditis, einer Herzrhythmusstörung und einer diastolischen Dysfunktion innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.7 Arthritis/Myositis/Tendinitis

58 von 310 Patient*innen (288 Frauen, 52 Männer), entsprechend 17,1 %, leiden an einer Arthritis. Mit einem Auftreten von 18,8 % innerhalb der Gruppe der Frauen, ist es häufiger als in der Gruppe der Männer mit 7,7 %. Mit einem $p = 0,051$ ergibt der χ^2 -Test knapp keine statistische Signifikanz.

Bei 338 Patient*innen (286 Frauen, 52 Männer) war feststellbar, ob eine Tendinitis vorliegend war. 45 Personen und damit 13,3 % davon leiden an einer Tendinitis. 13,6 % der Frauen und 11,5 % der Männer sind davon betroffen. Der Unterschied mit einem gering häufigeren Auftreten bei den Frauen gegenüber den Männern, ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,682$).

Eine Myositis ist bei 4,5 % (15 aus 337) vorliegend. Es verteilt sich auf 12 Frauen und 3 Männer. Gemessen an der Anzahl der Frauen und Männer, für die dieses Merkmal beurteilbar war, entspricht es 4,2 % der Frauen und 5,8 % der Männer. Der Unterschied zeigt keine statistische Signifikanz (χ^2 : $p = 0,616$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,712$). Von den Patient*innen, bei denen eine Myositis vorlag, war für 13 Personen (10 Frauen, 3 Männer) zusätzlich zu erheben, ob Ku-AK vorhanden waren. Dies ist auf 2 Frauen zutreffend (20 % innerhalb der Frauen). Die Testung auf statistische Signifikanz des Unterschieds ist negativ (χ^2 : $p = 0,400$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

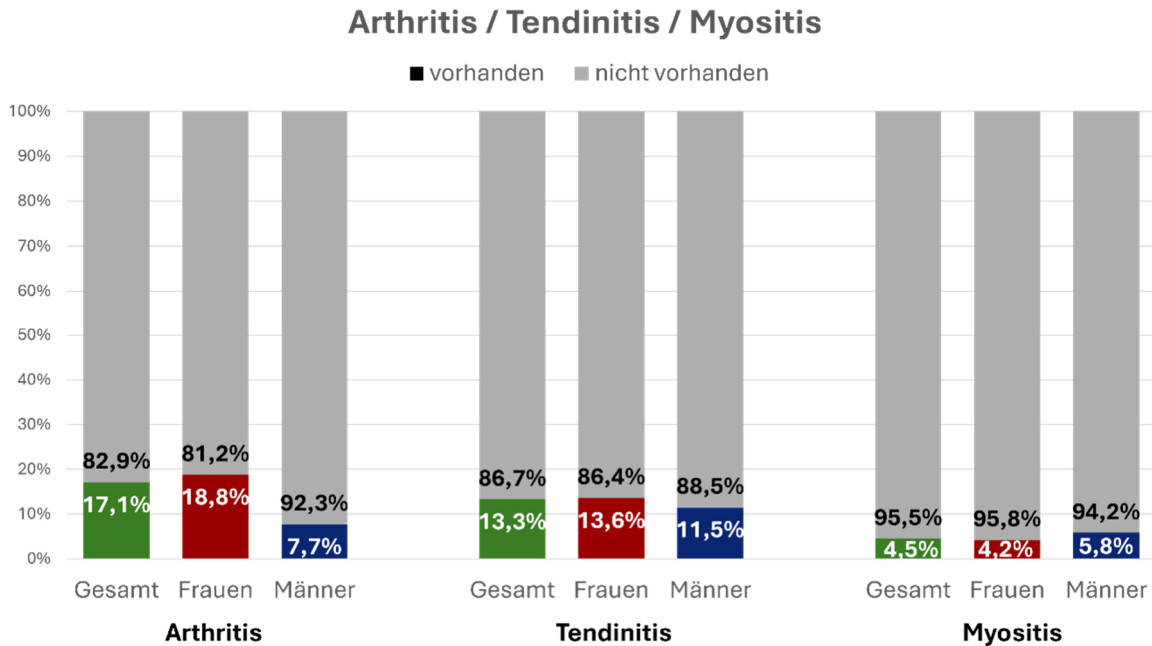


Abbildung 13: Prozentuales Auftreten einer Arthritis, Tendinitis oder Myositis innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.8 Nierenbeteiligung

Eine Beteiligung der Niere war für 335 Patient*innen (283 Frauen, 52 Männer) beurteilbar. Insgesamt wird eine Nierenbeteiligung bei 16 Personen (4,8 %) erhoben. Diese verteilen sich auf 10 Frauen und 6 Männer. Gemessen am prozentualen Anteil jeweils innerhalb des Geschlechts, ist damit das Auftreten bei den Männern mit 11,5 % deutlich über dem Auftreten bei den Frauen mit 3,5 %. Der Unterschied ist statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,013$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,024$).

Als spezifische Komplikation und Manifestation an der Niere wurde ebenso die SCR erhoben. Allerdings konnte diese nur bei 19 Personen (14 Frauen, 5 Männer) ein- oder ausgeschlossen werden. Hiervon weisen 7 Patient*innen (36,8 %) eine SRC auf. Diese tritt prozentuell gesehen deutlich häufiger bei männlichen Patienten auf. Absolut sind bei den Männern 4 Personen (80 %) und bei den Frauen 3 Personen (21,4 %) betroffen. Die durchgeführten statistischen Tests ergeben eine statistische Signifikanz (χ^2 : $p = 0,020$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,038$).

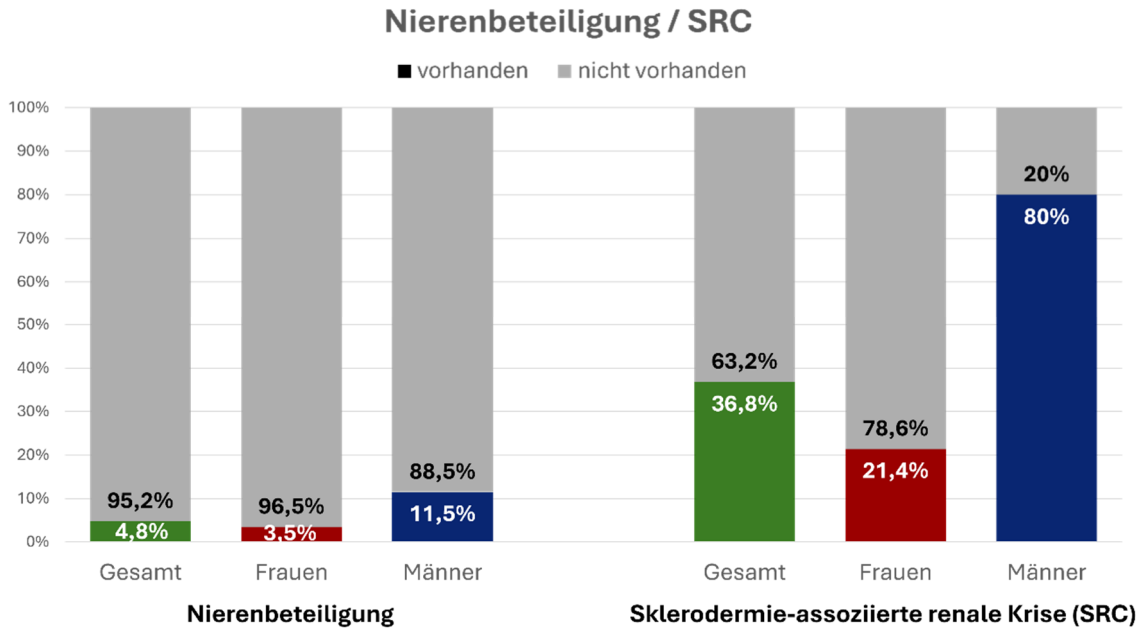


Abbildung 14: Prozentuales Auftreten einer Nierenbeteiligung oder SRC innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.9 Sicca-Symptomatik

Das Vorliegen einer Sicca-Symptomatik konnte retrospektiv für 142 von 337 Patient*innen (273 Frauen, 51 Männer) beurteilt werden. Es sind deutlich mehr Frauen (129 Frauen, 45,3 %) als Männer (13 Männer, 25 %) davon betroffen. Der Unterschied zeigt sich mit einem $p = 0,007$ statistisch signifikant.

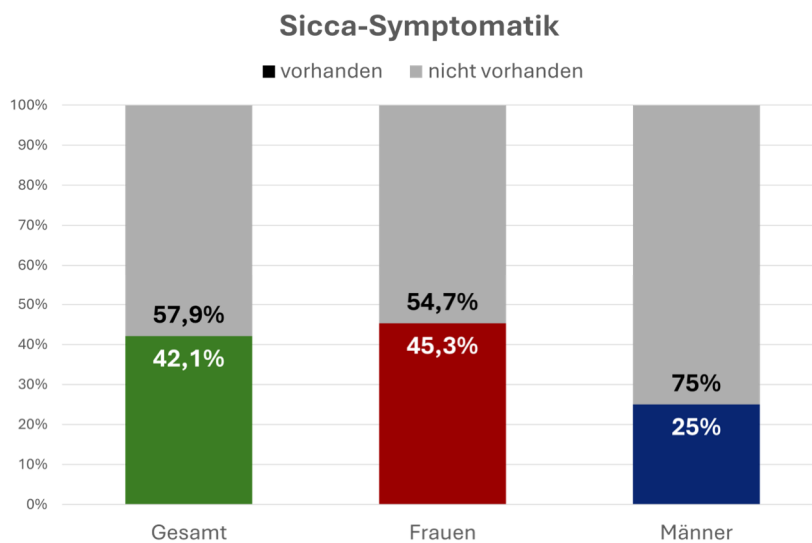


Abbildung 15: Prozentuales Auftreten einer Sicca-Symptomatik innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.2.10 Erektile Dysfunktion, Female Sexual Dysfunction

Ebenfalls erhoben wurde das Vorliegen einer ED oder einer FSD, was für insgesamt 324 Patient*innen (273 Frauen, 51 Männer) beurteilbar war. Bei 8 Personen beziehungsweise 2,5 % war dieses Symptom vorhanden. Aufgeteilt nach Geschlecht ist es bei 6 Frauen (2,2 %) und bei 2 Männern vorliegend (3,9 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,467$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,617$).

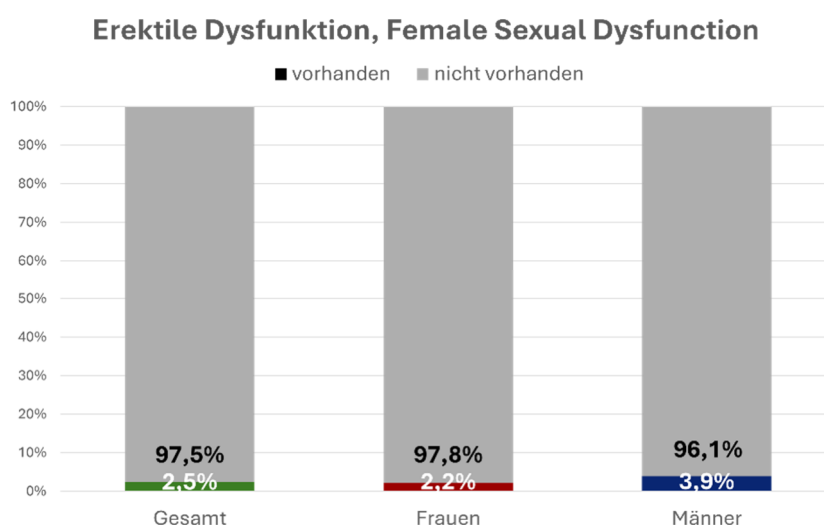


Abbildung 16: Prozentuales Auftreten einer erektilen Dysfunktion beziehungsweise Female Sexual Dysfunction innerhalb der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.3 Laborparameter

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zu den Laborparametern zusammen.

Tabelle 10: Überblick über die Ergebnisse zu den erhobenen Laborparametern

		Gesamt (n [% innerhalb der gültigen Fälle])	Frauen (n [% innerhalb des Geschlechts])	Männer (n [% innerhalb des Geschlechts])	p-Wert (χ^2)	p-Wert (exakter Test nach Fisher)
ANA (n = 338, w = 286, m = 52)		324 (95,9 %)	274 (95,8 %)	50 (96,2 %)	0,907	1,000
n = 319, w = 269, m = 50	> 1:80 ¹	15 (4,7 %)	14 (5,2 %)	1 (1,9 %)		
	1:160	5 (1,6 %)	2 (0,7 %)	3 (5,8 %)		
	1:320	7 (2,2 %)	6 (2,2 %)	1 (1,9 %)		
	1:640	20 (6,3 %)	16 (6 %)	4 (7,7 %)		
	1:1280	18 (5,6 %)	15 (5,6 %)	3 (5,8 %)		
	1:2560	46 (14,4 %)	42 (15,6 %)	4 (7,7 %)		
	1:5120	208 (65,2 %)	174 (66,9 %)	34 (65,4 %)		
ENA (n = 329, w = 277, m = 52)		259 (78,7 %)	223 (80,5 %)	36 (69,2 %)	0,068	/

RNP-70-AK (n = 281, w = 244, m = 37)	10 (3,6 %)	9 (3,7 %)	1 (2,7 %)	0,763	1,000
U1RNP-AK (n = 280, w = 243, m = 37)	10 (3,6 %)	9 (3,7 %)	1 (2,7 %)	0,760	1,000
SmD-AK (n = 282, w = 245, m = 37)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	/	/
Ro-AK (n = 280, w = 242, m = 38)	45 (16,1 %)	36 (14,9 %)	9 (23,7 %)	0,169	/
La-AK (n = 278, w = 241, m = 37)	12 (4,3 %)	8 (3,3 %)	4 (10,8 %)	0,037	0,060
Scl-70-AK (n = 290, w = 250, m = 40)	82 (28,3 %)	69 (27,6 %)	13 (32,5 %)	0,523	/
CENP-B-AK (n = 289, w = 252, m = 37)	165 (57,1 %)	144 (57,1 %)	21 (56,8 %)	0,965	/
Jo-1-AK (n = 289, w = 256, m = 42)	3 (1 %)	2 (0,8 %)	1 (2,4 %)	0,336	0,367
RNAP-III-AK (n = 56, w = 48, m = 8)	4 (7,1 %)	3 (6,3 %)	1 (12,5 %)	0,525	0,470
AMA-AK (n = 92, w = 78, m = 14)	25 (27,2 %)	24 (30,8 %)	1 (7,1 %)	0,067	0,102
Ribosomale AK (n = 62, w = 50, m = 12)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	/	/
SMA-AK (n = 77, w = 65, m = 12)	8 (10,4 %)	6 (9,2 %)	2 (16,7 %)	0,438	0,603
dsDNA-AK (n = 324, w = 275, m = 49)	12 (3,7 %)	10 (3,6 %)	2 (4,1 %)	0,879	0,700
CRP [mg/L] (n = 319, w = 269, m = 50)	Md = 2,4 IQR = 4,7 min = 0,6 max = 172 \bar{x} = 6,1 s = 13,07	Md = 2,3 IQR = 4,65 min = 0,6 max = 172 \bar{x} = 5,87 s = 12,82	Md = 3,7 IQR = 5,07 min = 0,6 max = 95,8 \bar{x} = 7,34 s = 14,44	MWU-Test: p = 0,179	
Testosteronspiegel [ng/mL] (n = 12, w = 10, m = 2)	Md = 0,13 IQR = 0,19 min = 0,02 max = 2,45 \bar{x} = 0,46 s = 0,78	Md = 0,11 IQR = 0,11 min = 0,02 max = 0,3 \bar{x} = 0,13 s = 0,08	Md = 2,1 IQR = / min = 1,74 max = 2,45 \bar{x} = 2,1 s = 0,5	MWU-Test: p = 0,030	

n = Anzahl gültiger Fälle, w = Anzahl gültiger weiblicher Fälle, m = Anzahl gültiger männlicher Fälle, Md = Median, IQR = Interquartilsabstand, min = Minimum, max = Maximum, \bar{x} = Mittelwert, s = Standardabweichung, MWU-Test = Mann-Whitney-U-Test

ANA = antinukleäre Antikörper, ENA = extrahierbare nukleäre Antikörper, AK = Antikörper, dsDNA-AK = Antikörper gegen doppelsträngige DNA, CRP = C-reaktives Protein

¹Angabe mit 1:80 und > 1:80 (in älteren Laboraufzeichnungen) zusammengezählt

3.3.1 Serologie

ANA sind bei 324 von 338 Personen (286 Frauen, 52 Männer) positiv. Das entspricht 95,9 %. Innerhalb der Gruppe der Frauen und Männer zeigen sich ähnliche prozentuelle Häufigkeiten. Bei den Frauen sind 95,8 % und bei den Männern 96,2 % positiv. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant

(χ^2 : $p = 0,907$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$). Für 269 Frauen und 50 Männer war ebenso der genaue Titerwert bestimmbar. Sowohl Modalwert als auch Median ist in der Gesamtheit, bei den Frauen und bei den Männern 1:5120. Für 15 Personen konnte aufgrund anderer Laborstandards zum Zeitpunkt der Bestimmung nicht der genaue Titer, sondern nur ein Wert von über 1:80 festgestellt werden. In der tabellarischen Darstellung werden diese mit den regulären 1:80 zusammengefasst, in der grafischen Darstellung (Abbildung 17) nicht berücksichtigt.

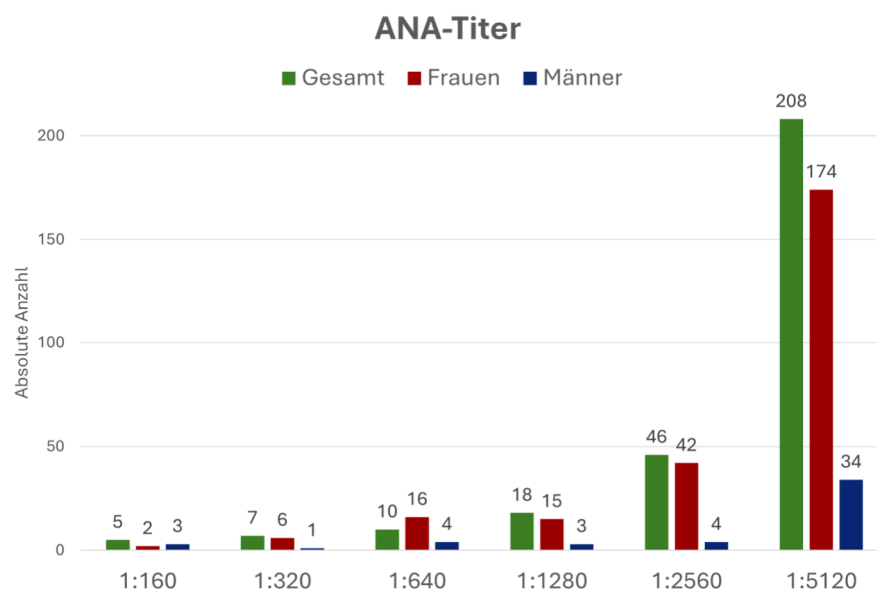


Abbildung 17: Säulendiagramm mit absoluten Häufigkeiten der ANA-Titer in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

Der Status bezüglich ENA konnte für 329 Personen (277 Frauen, 52 Männer) erfasst werden. Insgesamt haben 259 Personen (78,7 %) nachweisbare ENA. Diese Personenzahl verteilt sich auf 223 Frauen und 36 Männer. Innerhalb der Geschlechtskategorien ist das Auftreten bei den Frauen mit 80,5 % höher als bei den Männern mit 69,2 %. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,068$). RNP-70-AK sind bei 10 Personen aus 281 (3,6 %) positiv. Aus diesen sind 9 Personen Frauen und eine Person ein Mann. Daraus ergeben sich positive Nachweise bei 3,7 % der Frauen und bei 2,7 % der Männer. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,763$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$). Sehr ähnliche Häufigkeiten sind bei den U1RNP-AK zu beobachten. Aus 280 Personen sind 10 positiv und die Aufteilung auf die Geschlechter ist ident wie bei

den RNP-70-AK. Auch hier zeigte sich der Unterschied nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,760$, exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

Keine positiven Nachweise gibt es für SmD-AK (282 Patient*innen, 245 Frauen, 37 Männer) und ribosomale AK (62 Patient*innen, 50 Frauen, 12 Männer).

Für 280 Personen (242 Frauen, 38 Männer) waren Aufzeichnungen über den Status bezüglich Ro-AK vorhanden. Bei 45 davon (16,1 %) ist dieser positiv. Innerhalb der Gruppe der Frauen betrifft es 36 und innerhalb der Gruppe der Männer betrifft es 9 Personen, entsprechend 14,9 % bei den Frauen beziehungsweise 24,7 % bei den Männern. Der Unterschied mit dem prozentuell häufigeren Auftreten in der Gruppe der Männer ist nicht signifikant ($p = 0,169$).

Das Vorhandensein oder Fehlen von La-AK konnte für 278 Personen (241 Frauen, 37 Männer) ermittelt werden. Aus diesen ist der AK bei 12 Personen nachweisbar, was 4,3 % der Gesamtkohorte entspricht. Bei den Frauen ist er in 3,3 % der Fälle (8 Personen) und bei den Männern in 10,8 % der Fälle (4 Personen) nachweisbar. Der Unterschied ist im χ^2 -Test, nicht jedoch im exakten Test nach Fisher, statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,037$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,060$).

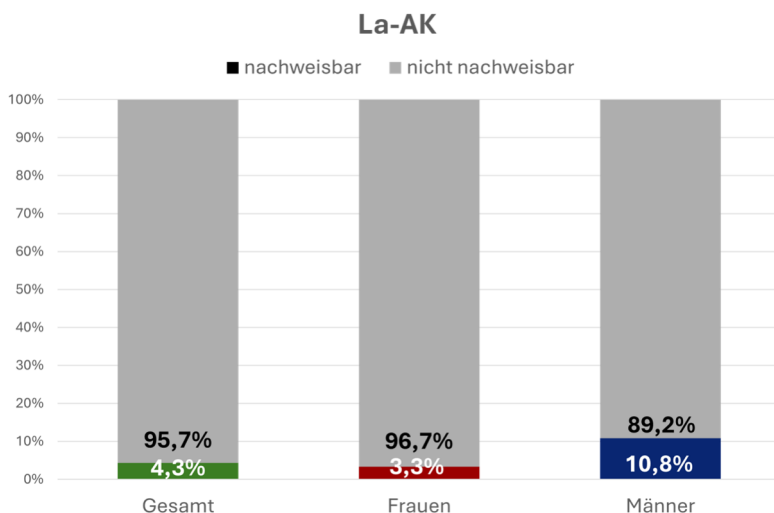


Abbildung 18: Prozentuales Auftreten von La-AK in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

Aufzeichnungen über Scl-70-AK waren für 290 Patient*innen (250 Frauen, 37 Männer) erhebbbar. Davon haben 82 Personen (28,3 %) den entsprechenden AK. Bei den Frauen betrifft es 69 Personen (27,6 %), während es bei den Männern 13 Personen (32,5 %) betrifft. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,523$).

CENP-B-AK sind bei 165 aus 289 Personen (252 Frauen, 37 Männer) nachweisbar. Daraus leitet sich insgesamt eine relative Häufigkeit von 57,1 % ab. Bei 144 betroffenen Frauen ist die relative Häufigkeit ebenfalls 57,1 %, und damit in etwa wie bei den Männern mit 56,8 % bei 21 positiven Ergebnissen. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,965$).

Aus 289 Patient*innen haben 3 Jo-1-AK, was 1 % entspricht. Davon sind zwei Personen Frauen und eine Person ein Mann. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,336$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,367$).

Der Status von RNAP-III-AK konnte für 56 Personen (48 Frauen, 8 Männer) ermittelt werden. Bei 4 davon ist der AK identifizierbar, was 7,1 % der für diesen Parameter gültigen Fälle entspricht. Eine etwas geringere relative Häufigkeit ergibt sich bei den Frauen mit 3 positiven Nachweisen und 6,3 % und eine etwas höhere relative Häufigkeit kann bei den Männern festgestellt werden mit einem positiven Nachweis und 12,5 %. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,525$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,470$).

Bei 25 aus 92 Patient*innen (78 Frauen, 14 Männer) sind die AMA-AK positiv. Diese 25 Personen teilen sich ungleichmäßig auf 24 Frauen und einen Mann auf. In relativen Häufigkeiten ausgedrückt sind es 30,8 % der Frauen gegenüber 7,1 % der Männer. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,067$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,102$).

SMA-AK lassen sich bei 8 aus 77 Personen (65 Frauen, 12 Männer) nachweisen. Absolut sind es 6 Frauen und 2 Männer, mit einer relativen Häufigkeit von 9,2 % in der Gruppe der Frauen und 16,7 % in der Gruppe der Männer. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,438$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,603$).

Bei 3,7 % oder 8 aus 324 Patient*innen (275 Frauen, 49 Männer) sind dsDNA-AK identifizierbar. Diese Zahl verteilt sich auf 10 Frauen (3,6 %) und 2 Männer (4,1 %). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,879$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,700$).

Damit sind die AK in folgender Reihenfolge in absteigender Häufigkeit in der Gesamtgruppe vorhanden: (ANA-AK, ENA,) CENP-B-AK, Scl-70-AK, AMA-AK, Ro-AK, SMA-AK, RNAP-III-AK, dsDNA-AK, RNP70- und U1RNP-AK, Jo-1-AK. Nicht anzutreffen sind SmD- und ribosomale AK.

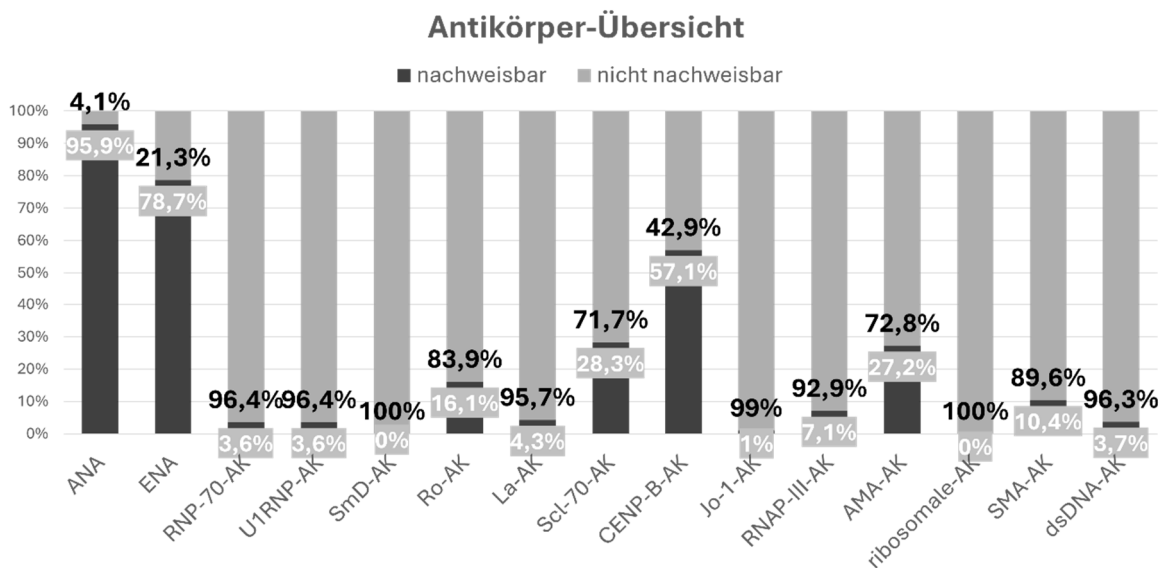


Abbildung 19: Prozentuales Auftreten der verschiedenen Antikörper in der Gesamtkohorte

3.3.2 CRP-Werte

CRP-Werte konnten von 319 Patient*innen (269 Frauen, 50 Männer) erfasst werden. Insgesamt wird ein Md von 2,4 mg/L mit einem min von 0,6 mg/L, einem max von 172 mg/L und einem IQR von 4,7 mg/L ermittelt. Bei den Frauen zeigt sich ein Md von 2,3 mg/L, die gleichen Minima und Maxima wie in der Gesamtgruppe und ein IQR von 4,65 mg/L. Bei den Männern kann ein höherer Md von 3,7 mg/L, ein min von 0,6 mg/L, ein max von 95,8 mg/L und ein IQR von 5,07 mg/L bestimmt werden. Die Werte folgen keiner Normalverteilung und somit wird ein MWU-Test berechnet. Dieser zeigt einen nicht statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,179$).

3.3.3 Testosteronspiegel

Der Testosteronspiegel konnte für 12 Personen (10 Frauen, 2 Männer) retrospektiv ermittelt werden. Der Md in der Gesamtgruppe beträgt 0,13 ng/mL, innerhalb der Gruppe der Frauen 0,11 ng/mL und bei den Männern 2,1 ng/mL. Das Min von 0,02 ng/mL ist in der Gruppe der Frauen zu finden, während das Max von 2,45 ng/mL bei den Männern zu finden ist. Ein IQR kann nur für die Gesamtgruppe (0,19 ng/mL) und für die Gruppe der Frauen (0,11 ng/mL) berechnet werden. Der MWU-Test zeigt eine statistische Signifikanz ($p = 0,030$).

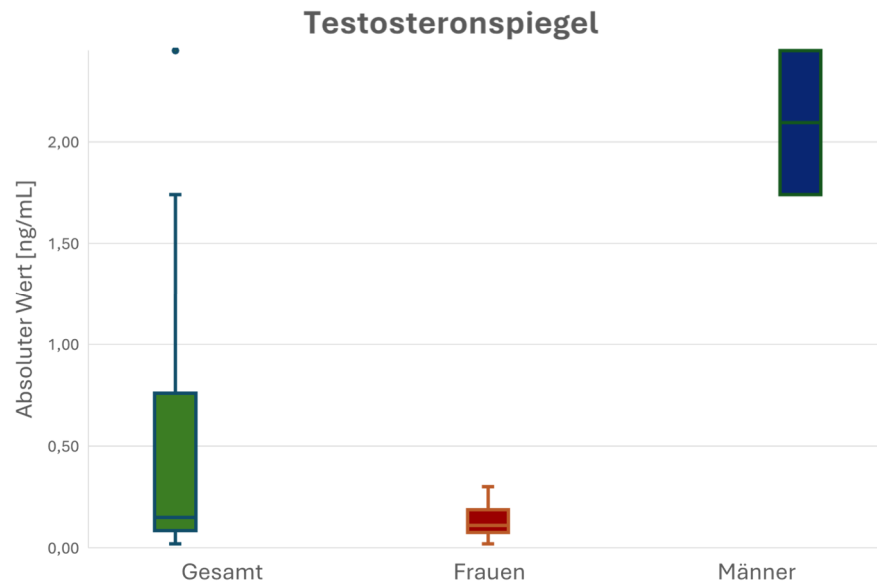


Abbildung 20: Boxplot mit Verteilung des Testosteronspiegels in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

3.4 Medikamente

Tabelle 11 bietet eine Zusammenfassung über die erhobenen Parameter.

Tabelle 11: Überblick über die Ergebnisse der Erhebung zu Medikamenten bei SSc-Patient*innen

	Gesamt (n = 345)	Frauen (n = 293)	Männer (n = 52)	p-Wert (χ^2)
Information vorhanden (n = 345, w = 293, m = 52)	251 (72,8 %)	204 (69,6 %)	47 (90,4 %)	0,002
medikamentöse Therapie eingeleitet (n = 251, w = 204, m = 47)	168 (66,9 %)	139 (68,1 %)	29 (61,7 %)	0,398
(n = 168, w = 139, m = 29)				
Glukokortikoide	109 (64,9 %)	90 (64,7 %)	19 (65,5 %)	0,937
MTX	66 (39,3 %)	58 (41,7 %)	8 (27,6 %)	0,156
MMF	75 (44,6 %)	56 (40,3 %)	19 (65,5 %)	0,013
AZA	17 (10,1 %)	15 (10,8 %)	2 (6,9 %)	0,527
RTX	70 (41,7 %)	55 (39,6 %)	15 (51,7 %)	0,227
Abatacept	47 (28 %)	41 (29,5 %)	6 (20,7 %)	0,337
andere	53 (31,5 %)	45 (32,4 %)	8 (27,6 %)	0,614

n = Anzahl gültiger Fälle, w = Anzahl gültiger weiblicher Fälle, m = Anzahl gültiger männlicher Fälle
 MTX = Methotrexat, MMF = Mycophenolat-Mofetil, AZA = Azathioprin, RTX = Rituximab

3.4.1 Allgemein

Von der Gesamtkohorte mit allen 345 Patient*innen war es möglich von 251 Patient*innen (204 Frauen, 47 Männer) zu erfassen, ob eine medikamentöse immunsuppressive Therapie im Krankheitsverlauf eingeleitet wurde. Bei 168

Personen, was 66,9 % entspricht, trifft dies zu. Bei den Frauen wird mit 68,1 % häufiger eine medikamentöse Therapie eingeleitet, als bei den Männern mit 61,7 %. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,398 nicht statistisch signifikant.

3.4.2 Spezifische Medikamente

Für diese 168 Patient*innen (139 Frauen, 29 Männer) wurde ebenso erhoben, welche Immunsuppressiva eingenommen wurden. Es wurde dabei der gesamte Krankheitsverlauf berücksichtigt, daher kann eine Person auch mehrere Medikamente eingenommen haben. Mit insgesamt 64,9 % sind GK das am häufigsten gelistete Medikament. Es teilt sich mit 64,7 % bei den Frauen und 65,5 % bei den Männern gleichmäßig auf die Geschlechter auf. Der χ^2 -Test liefert keine statistische Signifikanz des Unterschieds ($p = 0,937$).

Innerhalb der Gesamtkohorte ist MMF das am zweithäufigsten gegebene Medikament (66 Patient*innen, 44,6 %). Deutlich häufiger wird dieses von Männern (mit 65,5 %) als von Frauen (mit 40,3 %) genommen. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,013$).

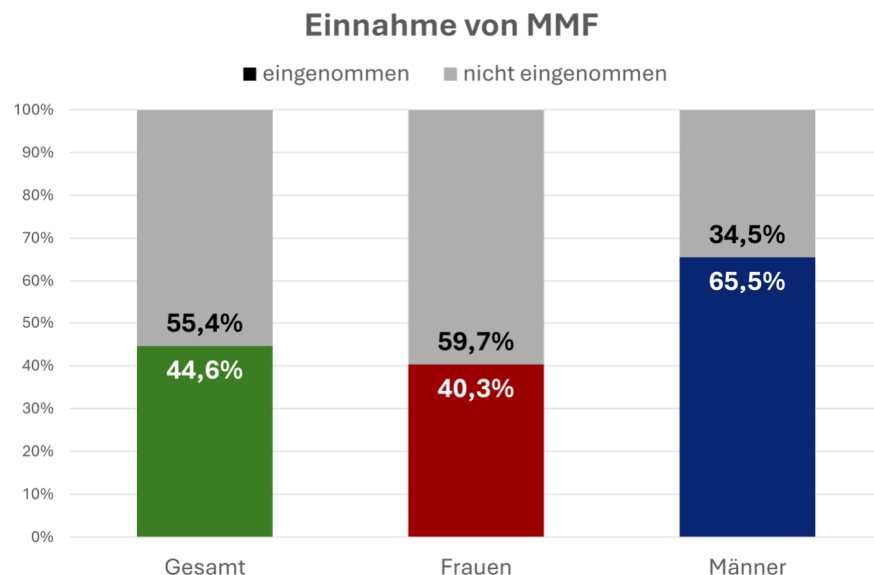


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Einnahme von Mycophenolat-Mofetil in der Gesamtkohorte und getrennt nach Geschlecht

An dritter Stelle innerhalb der Gesamtkohorte ist RTX zu finden. Eine Behandlung mit RTX wird bei 41,7 % (70 Patient*innen) im Krankheitsverlauf durchgeführt. Es verteilt sich auf 15 Männer und 55 Frauen. Gemessen am prozentualen Anteil des

Geschlechts wird es bei mehr Männern (51,7 %) als Frauen (39,6 %) appliziert. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,227$).

39,3 % der Patient*innen, bei denen eine medikamentöse Therapie eingeleitet wurde, wird MTX verabreicht. Hier zeigt sich eine Häufung der Gabe bei den Frauen (mit 41,7 %) gegenüber den Männern (mit 27,6 %). Der Unterschied wird mittels χ^2 -Test auf statistische Signifikanz getestet und liefert keine statistische Signifikanz ($p = 0,156$).

Bei 47 Patient*innen (28 %) wird eine medikamentöse Therapie mit Abatacept umgesetzt. Davon sind 41 Personen Frauen, entsprechend 29,5 % der Frauenkohorte, und 6 Personen Männer, entsprechend 20,7 % der Männerkohorte. Die Testung auf Unterschied liefert keine statistische Signifikanz ($p = 0,337$).

An letzter Stelle an prozentualer Einnahme sowohl in der Gesamtkohorte als auch bei den Männern und Frauen liegt das Medikament AZA. Bei insgesamt 17 Patient*innen (10,1 %), aufgeteilt auf 15 Frauen und 2 Männer, kann die Einnahme anhand der Aufzeichnungen identifiziert werden. Dies entspricht 10,8 % innerhalb der Gruppe der Frauen und 6,9 % innerhalb der Gruppe der Männer. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,527$, exakter Test nach Fisher: $p = 0,740$).

Die Bandbreite aller verabreichten Medikamente war sehr groß, daher wurde als eigene Kategorie „andere“ erfasst. Hierunter fallen alle noch nicht erwähnten Immunsuppressiva wie Leflunomid, Hydroxychloroquin, Ciclosporin, Cyclophosphamid und Tocilizumab. Bei insgesamt 31,5 % der Patient*innen wird eines dieser „anderen“ Medikamente verschrieben. Innerhalb der Frauenkohorte ist dies mit 32,4 % häufiger der Fall als innerhalb der Männerkohorte mit 27,6 %. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,614 nicht statistisch signifikant.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

Es zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von 5,6 Frauen auf einen Mann. Die primäre Hypothese, dass die SSc häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt, konnte bestätigt werden. Das Verhältnis bewegt sich innerhalb der Spannweite ähnlicher Studien (3:1 bis 14,5:1) (34).

Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Unterschied im Alter bei Diagnosestellung festgestellt: Während das Alter bei Männern im Md bei 49 Jahren lag, betrug es bei Frauen 53 Jahre. Die multizentrische retrospektive Kohortenstudie von Kassamali et al. (2022) ergab ein vergleichbares Ergebnis (166). In einer Vielzahl an Arbeiten fand man keinen Altersunterschied wie bei de Angelis et al. (2022), Freitas et al. (2021), Peoples et al. (2016), Morgan et al. (2017) und Hussein et al. (2014) (167–170).

Die Verteilung der Subtypen abhängig vom Geschlecht zeigte knapp keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,052$). In anderen Arbeiten konnte man für Frauen ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten einer lcSSc (70,166–169,171) und für Männer ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten einer dcSSc (33,48,70,167–171) nachweisen. Bei Betrachtung der relativen Häufigkeiten in unserer Kohorte, folgen diese der Tendenz. Auffällig war zudem, dass Männer häufiger an einer ssSSc erkrankten als Frauen. Die relativen Häufigkeiten betrugen in unserer Arbeit 11,5 % bei den Männern und 4,1 % bei den Frauen und stehen damit im Gegensatz zu Zahlen von Freitas et al. (2021) mit 2,3 % bei den Männern und 3,4 % bei den Frauen oder von de Angelis et al. (2022) mit 17,9 % bei den Männern und 23,5 % bei den Frauen (167,168). Bei Ivanova et al. (2024) war das Verhältnis 0 % bei den Männern auf 11,54 % bei den Frauen, allerdings erfolgte hier nur für 30 Personen eine Subtypisierung (172). Das Geschlechterverhältnis für die einzelnen Subtypen, angegeben als Anzahl der Frauen bezogen auf einen Mann, betrug in unserer Kohorte: lcSSc: 6,8:1, dcSSc: 5:1, ssSSc: 2:1.

Als einziger Parameter, der einen Rückschluss auf mögliche exogene Einflüsse zulässt, wurde der Raucherstatus erhoben. Der Anteil an Raucher*innen und ehemaligen Raucher*innen war in der männlichen Population mit 56,1 % statistisch signifikant größer als der Anteil in der weiblichen Population mit 35 %. Die gleiche

Tendenz zeigte sich in einer prospektiven Studie mit spanischen Patient*innen von Freire et al. (2017) und in einer retrospektiven monozentrischen Studie von Peoples et al. (2016) (169,171).

4.1.1 Klinische Präsentation

Die Calcinosis cutis erwies sich als klinisches Erscheinungsbild mit einem signifikant höheren Auftreten innerhalb der Frauenkohorte. Dagegen fand man für die Calcinosis cutis in vier bereits vorgestellten Studien keinen Unterschied (70,167,170,171).

Was sich als weiterer statistisch signifikanter Unterschied in unserer Kohorte herausstellte, war die DLCO, die bei den Männern mit 72 % niedriger war als bei den Frauen mit 78 %. De Angelis et al. (2022) verglichen in ihrer Arbeit ebenso verschiedene Lungenfunktionsparameter bei Patient*innen mit SSc. Hierbei zeigte sich mit 68,1 % bei den Männern gegenüber 70,2 % bei den Frauen kein signifikanter Unterschied der DLCO, allerdings statistisch signifikant niedrigere Werte für die TLC und FVC bei männlichen Patienten (167). Die Werte in der Arbeit von Freire et al. (2017) zeigten ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied für die DLCO mit 71,8 % bei den Männern gegenüber 73 % bei den Frauen (171). Damit zeigte sich in unserer Arbeit im Vergleich mit vor allem für die Frauen eine geringere Abnahme vom Normwert. Ein möglicher Grund könnten unterschiedliche Zeitpunkte der Erhebungen während des Krankheitsverlaufs sein.

Die Nierenbeteiligung, ebenso wie eine SRC, traten bei den Männern statistisch signifikant häufiger auf als bei den Frauen. Anzumerken ist vor allem für die SRC, dass die Grundgesamtmenge, für die eine Aussage bezüglich eines Vorhandenseins getroffen werden konnte, gering war. Dadurch resultierte zum Beispiel für die Männer eine sehr hohe relative Häufigkeit mit 80 %, die mit einem Blick auf die absoluten Zahlen (vier von fünf Betroffene) relativiert werden muss. Ähnliche Resultate mit einer Dominanz des männlichen Geschlechts bei der Nierenbeteiligung findet man in der Literatur (70,167,171,173–175). Vier Arbeiten fanden keinen Unterschied der Nierenbeteiligung zwischen Männer und Frauen (166,168–170).

Die Sicca-Symptomatik trat bei Frauen mit 45,3 % statistisch signifikant häufiger auf als bei den Männern mit 13 %. In der Arbeit von de Angelis et al. (2022) zeigte sich dieselbe Tendenz für diese klinische Ausprägung, mit einem Unterschied von

30,3 % bei den Frauen und 19,4 % bei den Männern (167). Eine vergleichbare Beobachtung wurde auch von Freire et al. (2017) gemacht (171). De Angelis et al. (2022) schlugen in ihrer Arbeit vor, dass das Sicca-Syndrom ein mögliches Schlüsselfeature bei Patientinnen sein könnte (167).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern für das Auftreten von Teleangiektasien, DU oder für das RP. Diese Ergebnisse werden mit Morgan et al. (2017), die eine große Kohorte mit afroamerikanischen Patient*innen auswerteten und mit Freire et al. (2017) geteilt (70,171). Bezogen auf die DU zeigten auch Hussein et al. (2014) keinen Unterschied (170), wohingegen de Angelis et al. (2022) in einer multizentrischen Querschnittsstudie mit Daten aus einem italienischen Patient*innenregister ein häufigeres Auftreten von DU bei Männern und keinen Unterschied für Teleangiektasien zeigten (167). Hughes und Herrick (2016) postulierten ein häufigeres Auftreten eines RP bei Frauen, was ebenso von Freitas et al. (2021) nachgewiesen wurde (168,176).

Der durchschnittliche mRSS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern. Auch in der Studie von Ivanova et al. (2024), die an zwei lettischen Krankenhäusern durchgeführt wurde, konnte kein Unterschied festgestellt werden (172). Der durchschnittliche mRSS der Gesamtkohorte lag in deren Studie mit 10,63 deutlich höher als in unserer Studie mit einem Durchschnitt von 7,15 (172). Morgan et al. (2017) zeigten in ihrer Arbeit einen höheren mRSS bei Männern gegenüber den Frauen (70).

In unserer Studie bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten einer GI-Traktbeteiligung abhängig vom Geschlecht. Einige Arbeiten kamen zum selben Ergebnis (70,168–171,177), wohingegen Kassamali et al. (2022) eine häufigere Beteiligung des GI-Trakts bei Frauen nachwiesen (166). Werden spezifische Abschnitte des GI-Trakts betrachtet, wie zum Beispiel bei Freitas et al. (2021), findet man teilweise Geschlechterpräferenzen (168). Dort wurde in einer Kohorte mit portugiesischen Patient*innen eine häufigere Magenbeteiligung bei Männern gezeigt (168).

Des Weiteren ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für eine ILD oder eine PAH nachweisen, was mit den Ergebnissen von Morgan et al. (2017) vereinbar ist (70). Dazu steht im Gegensatz, dass eine Vielzahl an Arbeiten dem männlichen Geschlecht ein häufigeres Auftreten einer ILD zuschreiben (166–172). Bezüglich

der PAH findet man uneinheitliche Ergebnisse in Vergleichsarbeiten. Sowohl keine Unterschiede (166,168–171), ein häufigeres Auftreten bei Frauen (170,171) als auch ein häufigeres Auftreten bei Männern (169,178) konnten beobachtet werden. Die Herzbeteiligung sowie die weiteren klinischen Manifestationen am Organ mit Perikarderguss, HRST, diastolischer Dysfunktion und Perimyokarditis traten in unserer Kohorte ausgeglichen bei Frauen und Männern auf. Freitas et al. (2021) kamen in ihren Auswertungen zum gleichen Ergebnis (168). Im Widerspruch dazu wird in einigen Arbeiten eine häufigere Herzbeteiligung bei Männern nachwiesen (70,169,178). Freire et al. (2017) fanden in ihrer Kohorte ein signifikant häufigeres Auftreten von intraventrikulären Erregungsreizleitungsstörungen bei Männern, aber keine weiteren Unterschiede am Herzen wie zum Beispiel bezüglich des Auftretens einer Perikarditis (171).

Weder für die Arthritis, für die Tendinitis, noch für die Myositis wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt. Peoples C. et al. (2016) kamen zu demselben Ergebnis (169). Bezüglich der Arthritis fanden auch Freire et al. (2017) keinen Unterschied, allerdings zeigten sie für Myositis und Tendon friction rubs ein häufigeres Auftreten bei Männern (171). Freire et al. (2017) unterstützen diese Beobachtung betreffend die Myositis (168).

4.1.2 Laborparameter

Der La-AK erwies sich als einziger AK mit statistisch signifikantem Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens zwischen den Geschlechtern. Innerhalb der Studienpopulation wurde er bei den Männern häufiger gefunden als bei den Frauen. Auch de Angelis et al. (2022) bestätigten diese Geschlechterpräferenz in ihrer Arbeit (167).

Der Testosteronspiegel war bei den Männern statistisch signifikant höher als bei den Frauen, allerdings war dieses Ergebnis aufgrund physiologischer Unterschiede zu erwarten. Die unterschiedlichen Normwerte für Testosteron zwischen Männern und Frauen und auch zwischen den Altersgruppen, wurden in der Methodik nicht berücksichtigt. Zudem war der Wert nur für eine geringe Patient*innenanzahl zu erheben und hat damit nur bedingte Aussagekraft für die gesamte Männer-beziehungsweise Frauenkohorte. Es gibt Referenzarbeiten, mit denen die Testosteronspiegel verglichen werden können (37). Zur übersichtlichen Darstellung wurden die Einheiten aus dem Ergebnisteil (ng/mL) angeglichen an die

Referenzarbeiten (nmol/L). Bei den Frauen lag der durchschnittliche Wert aus zehn Probandinnen bei 0,45 nmol/L ($\mp 0,28$). Verglichen mit den Werten von Mirone et al. (2006) (fruchtbares Alter: 0,8 nmol/L [$\mp 0,7$], postmenopausal: 0,6 nmol/L [$\mp 0,3$]) und von Perković et al. (2015) (postmenopausal: 0,8 nmol/L [$\mp 0,6$]), sind die in unserer Studie erhobenen Werte unabhängig vom Alter deutlich geringer (179,180). Der durchschnittliche Wert aus zwei Probanden lag bei 7,28 nmol/L ($\mp 1,73$). Im Vergleich mit Mirone et al. (2006) (15,3 nmol/L [$\mp 4,8$]) und Arnaud et al. (2017) (10 nmol/L [4,8 – 16]) liegt der durchschnittliche Testosteronspiegel auch bei den Männern deutlich niedriger. Diese Unterschiede können als mögliche Grundlage für weitere Arbeiten mit einem größeren Wertepool dienen.

In der untersuchten Population bestand kein Unterschied im Auftreten von ANA abhängig vom Geschlecht. Auch bei Ivanova et al. (2024) und bei Morgan et al. (2017) kam man zu diesem Resultat (70,172). Im Gegensatz dazu fand man in anderen Studien, dass Männer häufiger an einer ANA-negativen SSc litten als Frauen (167,168,171).

Kein Unterschied konnte innerhalb unserer Kohorte für das Auftreten von CENP-B- oder Scl-70-AK gefunden werden. Hiervon finden sich abweichende Ergebnisse, wobei meist von einem häufigeren Auftreten von CENP-B-AK bei Frauen (70,167,169,170) und von einem häufigeren Auftreten von Scl-70-AK bei Männern (70,168,169,171) berichtet wird. Hussein et al. (2014) wiesen in ihrer Kohorte für Scl-70-AK ebenfalls keine Geschlechterpräferenz nach (170).

4.1.3 Medikamente

MMF wurde statistisch signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen eingesetzt. Für andere Medikamente zeigte sich kein geschlechtsabhängiger Unterschied. Auch die Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten war geschlechtsunabhängig.

Freitas et al. (2021) fanden in ihrer Kohortenstudie keinen Unterschied im Muster der verabreichten Medikamente (168). Bei Ivanova et al. (2024) war MMF das zweithäufigste verabreichte Medikament und wurde Männern ebenso statistisch signifikant häufiger verabreicht (172). Sie zeigten ebenso, dass MTX bei Frauen statistisch signifikant häufiger eingesetzt wurde (172). Dieses Ergebnis wurde in unserer Studie nicht geteilt. Hussein et al. (2014) wiesen in einer retrospektiven

Kohortenstudie eine häufigere Gabe von MTX bei Männern nach, wobei die Gabe von MMF in dieser Studie nicht erfasst wurde (170).

GK wurden in der Gesamtkohorte bei etwa 65 % eingeleitet. Ivanova et al. (2024) erfassten mit 70 % in ihrer Kohorte einen ähnlichen Wert, wohingegen der Wert mit 77,1 % bei de Angelis et al. (2022) etwas darüber lag (167,172). In diesen Arbeiten zeigte sich auch keine statistisch signifikante Geschlechterpräferenz (167,172). Niedrigere Werte erfassten Morgan et al. (2017) mit 53 % (70) sowie Hunzelmann et al. (2009) in einer Arbeit vom deutschen Netzwerk Systemische Sklerodermie mit 41,3 % (181). Bei Hunzelmann et al. (2009) bekamen Männer statistisch signifikant häufiger GK (181).

4.2 Limitationen der durchgeführten retrospektiven Studie

Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie ergeben sich einige Limitationen. Die klinischen Daten wurden von verschiedenen Ärzt*innen am Klinikum erfasst und dadurch ist in Bezug auf die Erhebung und Dokumentation keine Homogenität gegeben. Auch ist eine Beurteilung der Datenqualität im Nachhinein nicht möglich. Aufgrund der monozentrischen Datenerhebung ist allerdings davon auszugehen, dass die Herangehensweise einheitlicher ist als bei einem Vergleich multizentrischer retrospektiver Daten.

Bei fehlenden Daten kann im Nachhinein nicht mehr nachvollzogen werden, ob ein Symptom nicht vorliegend war oder ob nicht danach gefragt wurde. Als Beispiel könnte man die ED beziehungsweise FSD nennen. Wenn Patient*innen nicht direkt darauf angesprochen werden, könnten sie es aufgrund der Intimität des Themas oder ohne Zusammenhang zu ihrer rheumatologischen Erkrankung sehen und nicht erwähnen. Zusätzlich ist es möglich, dass abhängig von behandelnder Ärztin oder behandelndem Arzt und vorliegender Symptomatik bestimmte Symptome spezifischer erfragt werden.

In der durchgeführten retrospektiven Studie wurde die Ethnizität nicht miterfasst und kann dadurch als möglicher Wirkfaktor zu Unterschieden in der Krankheitsausprägung und -manifestation nicht berücksichtigt werden. Dass die Ethnizität einen Einfluss hat, konnte gezeigt werden (34,70,166). Aufgrund der zentraleuropäischen Lage Österreichs ist jedoch davon auszugehen, dass das untersuchte Patient*innengut überwiegend kaukasischer Abstammung ist.

Diese Studie konzentrierte sich auf die Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Es wurden keine Berechnungen auf Unterschiede zwischen den Subtypen durchgeführt oder auch keine Altersunterschiede berücksichtigt. Hinweise auf ein unterschiedliches Auftreten abhängig vom Alter und möglicherweise unterschiedlicher Konsequenzen findet man in der Literatur (172).

Patient*innen wurden auf das Auftreten von Symptomen innerhalb ihres gesamten Krankheitsverlaufs hin untersucht. Dadurch ergibt sich für jede und jeden ein eigener Beobachtungszeitraum und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein Symptom in Zukunft entwickelt hätte.

Obwohl die meisten im LKH-Universitätsklinikum Graz betreuten SSc-Patient*innen aufgrund der Lage des Krankenhauses aus dem südöstlichen Österreich stammen, war es nicht möglich, das Einzugsgebiet genau einzugrenzen. Daher konnten die Häufigkeiten auf keine Grundpopulation bezogen werden und es konnten keine Berechnungen für Inzidenz, Prävalenz oder Mortalität durchgeführt werden.

4.3 Stärken der durchgeführten retrospektiven Studie

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die sich mit der Beschreibung von Patient*innen mit SSc in Österreich befasst. Dadurch wurde dieses Patient*innengut erstmalig charakterisiert und es können im Vergleich mögliche Unterschiede der Erkrankung abhängig von der geografischen Lage erfasst werden.

Eine Stärke der Arbeit liegt in der großen Patient*innenanzahl. Bedenkt man, dass die SSc zu den seltenen Erkrankungen zählt, kann die Generierung einer Stichprobe von schlussendlich 345 Patient*innen eine Schwierigkeit darstellen. Durch diese große Personenanzahl kann das Risiko eines Zufallsergebnisses und damit das Fehlerrisiko reduziert werden.

Der Beobachtungszeitraum, der bereits bei den Limitationen angeführt wurde, stellt auch eine Stärke der Studie dar. Viele Patient*innen wurden über einen langen Zeitraum begleitet und es konnten Daten von der gesamten Behandlungszeit gesammelt werden. Dadurch ist es möglich, sowohl Symptome zu erfassen, die nach kurzer Erkrankungsdauer auftreten, als auch Manifestationen, die erst mit einem Fortschreiten der Krankheit zum Vorschein kommen.

Ein weiterer Vorteil von retrospektiven Studien ist, dass sie die Behandlung und die Versorgung der Patient*innen nicht beeinflussen. Abgesehen von einem möglichen Bekanntwerden sensibler Gesundheitsdaten, wogegen entsprechende

Schutzmaßnahmen ergriffen wurden, ergaben sich im Rahmen dieser Studie keine spezifischen ethischen Bedenken.

Die Arbeit trägt mit dem Fokus auf den Unterschieden zwischen Männern und Frauen dazu bei, mehr Bewusstsein dafür zu schaffen, dass Patient*innen abhängig von ihrem biologischen Geschlecht andere Symptome entwickeln können, sich diese unterschiedlich auswirken können und auch die Therapie davon beeinflusst werden kann. Lange Zeit waren weibliche Personen in Studien mit medizinischem Hintergrund unterrepräsentiert. Um die beste Versorgung für alle Patient*innen gewährleisten zu können, muss auch in Zukunft auf eine Berücksichtigung des Geschlechts und eine ausgeglichene Repräsentation in Arbeiten geachtet werden.

Literaturverzeichnis

1. Kiener HP, Petera P. Systemische Sklerose. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie*. 5th ed. Vienna: Springer Vienna; 2012. p. 332–41.
2. Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. Vol. 401, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2023. p. 304–18.
3. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med*. 2019 Sep 9;80(9):530–6.
4. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685–99.
5. SIMEÓ CP, CASTRO-GUARDIOLA A, FONOLLOSA V, ARMADANS LL, CLEMENTE C, SOLANS R, et al. Systemic Sclerosis in Men: Clinical and Immunological Differences. *Rheumatology*. 1996;35(9):910–1.
6. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1:15002.
7. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec 1;24(6):857–69.
8. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(4):465–78.
9. Efrimescu CI, Donnelly S, Buggy DJ. Systemic sclerosis. Part I: epidemiology, diagnosis and therapy. Vol. 23, *BJA Education*. Elsevier Ltd; 2023. p. 66–75.
10. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2012 Jun 1;51(6):1017–26.
11. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509–37.
12. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Seminars in Immunopathology* 2015 37:5. 2015 Jul 4;37(5):463–73.
13. Abbot S, Bossingham D, Proudman S, de Costa C, Ho-Huynh A. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract*. 2018 Jul 1;2(2):1–12.

14. Broen JCA, Coenen MJH, Radstake TRDJ. Genetics of Systemic Sclerosis: An Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Feb;14(1):11.
15. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1359–62.
16. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 May;29(2):239–54.
17. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006 Oct 1;45(suppl_3):iii3–4.
18. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6:272.
19. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. 2010;
20. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2022 Mar 1;38(3):187–95.
21. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, Kühl AA, Günther J, Radic M, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 28;16(1):R29.
22. Svegliati Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jun 22;354(25):2667–76.
23. Toledo DM, Pioli PA. Macrophages in Systemic Sclerosis: Novel Insights and Therapeutic Implications. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 May 23;21(7):31.
24. Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, Gourh P, Agarwal SK, McNearney TA, et al. Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):589–98.
25. Chizzolini C, Parel Y, Scheja A, Dayer JM. Polarized subsets of human T-helper cells induce distinct patterns of chemokine production by normal and systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R10.
26. O'Reilly S, Huggle T, van Laar JM. T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatology*. 2012 Sep 1;51(9):1540–9.

27. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol.* 2007 Jun;170(6):1807–16.
28. Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jan;16(1):11–31.
29. Lafyatis R. Transforming growth factor β —at the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Dec 19;10(12):706–19.
30. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor- β as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(4):200.
31. Ho YY, Lagares D, Tager AM, Kapoor M. Fibrosis—a lethal component of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Jul 22;10(7):390–402.
32. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, Hinchcliff M, Hoover P, Getsios S, et al. FibronectinEDA promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med.* 2014 Apr 16;6(232):232ra50.
33. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6).
34. Hughes M, Pauling JD, Armstrong-James L, Denton CP, Galdas P, Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr 1;19(4).
35. Valentini G, Black C. Systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Dec;16(5):807–16.
36. Ohta A, Nagai M, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2013 Jul;23(4):759–64.
37. Ciaffi J, van Leeuwen NM, Schoones JW, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Sex hormones and sex hormone-targeting therapies in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Feb 1;50(1):140–8.
38. Avouac J, Pezet S, Gonzalez V, Baudoin L, Cauvet A, Ruiz B, et al. Estrogens Counteract the Profibrotic Effects of TGF- β and their Inhibition Exacerbates

- Experimental Dermal Fibrosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020 Mar;140(3):593-601.e7.
39. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jun 23;16(3):R130.
 40. SCORZA R, CARONNI M, BAZZI S, NADOR F, BERETTA L, ANTONIOLI R, et al. Post-Menopause is the Main Risk Factor for Developing Isolated Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun 24;966(1):238–46.
 41. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* [Internet]. 1980 [cited 2023 Jun 19];23(5):581–90. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com-10013b5iq0034.han.medunigraz.at/doi/epdf/10.1002/art.1780230510>
 42. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5):754–7.
 43. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. *Visions and reality*. Vol. 44, *Rheumatology*. 2005. p. 1212–6.
 44. Walker JG, Pope J, Baron M, LeClercq S, Hudson M, Taillefer S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2007 Sep 7;26(9):1401–9.
 45. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47.
 46. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology*. 2015 Aug 1;54(8):1454–8.
 47. Jürgen Hauser. Klassifikationskriterien systemische Sklerose [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://scoring.rheumatologie.at/systemische_sklerose
 48. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, Loza E, Andreu JL, Riemekasten G, et al. Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the

- EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 113(4):68–75.
49. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):35–42.
 50. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Nov 1;87(5):937–54.
 51. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2042–8.
 52. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clinical Medicine*. 2020 Nov 1;20(6):580.
 53. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):1001–8.
 54. Musa R, Qurie A. Raynaud Disease. *StatPearls*. 2023 Aug 8;
 55. Maverakis E, Patel F, Kronenberg D, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, et al. International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon. *J Autoimmun*. 2014;0:60–5.
 56. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. 2019;
 57. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*. 2012 Feb 7;344:e289.
 58. Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993 Jan;20(1):66–9.
 59. Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis - A meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug 2;30(8):1013–9.
 60. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug 1;71(8):1355–60.
 61. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology* 2020 16:4. 2020 Feb 25;16(4):208–21.

62. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul 1;75(7):1285–92.
63. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C. Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):295–7.
64. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, Lumetti F, Ferri C. Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clin Rheumatol*. 2013 May 11;32(5):623–7.
65. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology*. 2010 Jul 1;49(7):1374–82.
66. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2828–35.
67. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis on behalf of the Scleroderma Clinical Trials Consortium and the World Scleroderma Foundation.
68. Razykov I, Group on behalf of the CSR, Levis B, Group on behalf of the CSR, Hudson M, Group on behalf of the CSR, et al. Prevalence and clinical correlates of pruritus in patients with systemic sclerosis: an updated analysis of 959 patients. *Rheumatology*. 2013 Nov 1;52(11):2056–61.
69. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Nov 1;33(5):693–706.
70. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, Domsic RT, Medsgerjr TA, Steen VD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database Observational Study. 2017;
71. Cruz-Domínguez MP, García-Collinot G, Saavedra MA, Medina G, Carranza-Muleiro RA, Vera-Lastra OL, et al. Clinical, biochemical, and radiological characterization of the calcinosis in a cohort of Mexican patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan 1;36(1):111–7.

72. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis*. 1998;57:252–4.
73. Nowaczyk J, Zawistowski M, Fiedor P. Local, non-systemic, and minimally invasive therapies for calcinosis cutis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2022 Aug 1;314(6):515.
74. Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, de Risi T, Kahan A, Allanore Y. Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jul 1;68(7):1021–7.
75. Robert-Thomson PJ, Mould TL, Walker JG, Smith MD, Ahern MJ. Clinical utility of telangiectasia of hands in scleroderma and other rheumatic disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2002 Mar;20(1):7–12.
76. Steen VD. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940–4.
77. Demizio DJ, Bernstein EJ. Detection and Classification of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Review. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov 1;31(6):553.
78. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern Emerg Med*. 2007 Dec 17;2(4):250–5.
79. Wells AU, Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Denton C. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. 2014;
80. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(3):281.
81. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Jun 1;66(6):1625–35.
82. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society

- for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
83. Omair MA, Lee P, Omair MA, Lee ; P. Effect of Gastrointestinal Manifestations on Quality of Life in 87 Consecutive Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2012 May 1;39(5):992–6.
 84. Thoua NM, Bunce C, Brough G, Forbes A, Emmanuel A V., Denton CP. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology*. 2010 Sep 1;49(9):1770–5.
 85. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1994 Aug 1;37(9):1265–82.
 86. Volkmann ER, McMahan Z. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: pathogenesis, assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Nov 1;34(6):328–36.
 87. Roman S, Hot A, Fabien N, Cordier JF, Miossec P, Ninet J, et al. Esophageal dysmotility associated with systemic sclerosis: a high-resolution manometry study. *Diseases of the Esophagus*. 2011 Jul 1;24(5):299–304.
 88. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*. 2012 Jan 14;32(1):165–8.
 89. Hansi N, Thoua N, Carulli M, Chakravarty K, Lal S, Smyth A, et al. Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S-214-21.
 90. Adarsh M, Sharma SK, Prasad KK, Dhir V, Singh S, Sinha SK, et al. Esophageal manometry, esophagogastroduodenoscopy, and duodenal mucosal histopathology in systemic sclerosis. 2019;
 91. McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, Iqbal S, Al-Ani F, Saladini-Aponte C, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. 2018;
 92. Bakhos CT, Petrov R V., Parkman HP, Malik Z, Abbas AE. Role and safety of fundoplication in esophageal disease and dysmotility syndromes. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 12):S1610–7.
 93. Savarino E, Furnari M, De Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis *Quarterly Medical Review. Presse Med*. 2014;43:279–91.

94. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Feb 1;44(1):15–28.
95. Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C, et al. Gastric Antral Vascular Ectasia and Its Clinical Correlates in Patients with Early Diffuse Systemic Sclerosis in the SCOT Trial. *J Rheumatol.* 2013 Apr;40(4):455.
96. Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion.* 2008 Apr;77(2):131–7.
97. Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jun;52(6):1095–100.
98. Marie I, Ducrotté P, Denis P, Menard JF, Levesque H. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009 Oct 1;48(10):1314–9.
99. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2010 Jun 6;16(24):2978.
100. Miller JB, Gandhi N, Clarke J, McMahan Z. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis An Update. 2017;
101. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jan;42(1):5–12.
102. Sakkas LI, Simopoulou T, Daoussis D, Liossis SN, Potamianos S. Intestinal Involvement in Systemic Sclerosis: A Clinical Review. *Digestive Diseases and Sciences* 2018 63:4. 2018 Feb 21;63(4):834–44.
103. Sattar B, Chokshi R V. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Jul 8;21(7):33.
104. Sallam H, McNearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Mar 15;23(6):691–712.
105. Franck-Larsson K, Graf W, Rönnblom A. Lower gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with systemic sclerosis: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;21(2):176–82.

106. Nowakowska-Płaza A, Wroński J, Werońska-Tatara J, Foryś A, Kraska A, Wisłowska M. Heart disease in the course of systemic sclerosis – an observational study. *Reumatologia/Rheumatology*. 2022;60(5):318–25.
107. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Feb;34(1):181–90; viii.
108. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Lefevre G, Kahan A, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):1022–30.
109. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. 2021;
110. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969 Mar 1;46(3):428–40.
111. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809–15.
112. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2017 Jan 1;37(1):75–84.
113. Rodríguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernandez-Reyes P, Montero-Duarte K, Martinez-Reyes C, Reyes-Utrera C, et al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology*. 2015 Apr 1;54(4):647–54.
114. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Nov;23(6):545–54.
115. Thompson AE, Pope JE. A STUDY OF THE FREQUENCY OF PERICARDIAL AND PLEURAL EFFUSIONS IN SCLERODERMA. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1320–3.
116. Lóránd V, Cziráj L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. 2014;

117. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):762–7.
118. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, et al. Characteristics of Joint Involvement and Relationships with Systemic Inflammation in Systemic Sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) Database. *J Rheumatol*. 2010 Jul 1;37(7):1488–501.
119. La Montagna G, Baruffo A, Tirri R, Buono G, Valentini G. Foot involvement in systemic sclerosis: a longitudinal study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Feb;31(4):248–55.
120. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(1):91–4.
121. Szücs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, Szamosi S, et al. Systemic sclerosis–rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology*. 2007 Jun 1;46(6):989–93.
122. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, Tanaka C, Komura K, Hamaguchi Y, et al. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2010 Nov 1;49(11):2135–9.
123. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep 1;68(9):1474–7.
124. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine*. 2005 Jul;84(4):231–49.
125. Doré A, Lucas M, Ivanco D, Medsger TA, Domsic RT. Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1385–9.

126. Steen VD, Medsger TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1997 Jun;40(6):1146–51.
127. Scheen M, Dominati A, Olivier V, Nasr S, De Seigneux S, Mekinian A, et al. Renal involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2023 Jun 1;22(6):103330.
128. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(4):532–48.
129. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM.* 2007 Aug;100(8):485–94.
130. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology.* 2009 Jun 1;48(suppl_3):iii32–5.
131. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Nov;12(11):678–91.
132. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Kidney Involvement in Systemic Sclerosis. *J Pers Med.* 2022 Jul 10;12(7).
133. Foocharoen C, Tyndall A, Hachulla E, Rosato E, Allanore Y, Farge-Bancel D, et al. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: A study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Res Ther.* 2012 Feb 20;14(1):1–10.
134. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosato E, Salsano F, Spera G. Penile involvement in Systemic Sclerosis: New Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:708067.
135. Bruni C, Raja J, Denton CP, Matucci-Cerinic M. The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2015 Dec 1;14(12):1111–5.
136. Schouffoer AA, Van Der Marel J, Ter Kuile MM, Weijnenborg PTM, Voskuyl A, Vliet Vlieland CW, et al. Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2009 Nov 15;61(11):1601–8.

137. Zhang S, Zhu J, Zhu Y, Zhang X, Wu R, Li S, et al. Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies. *BMC Oral Health*. 2021 Dec 1;21(1).
138. Smirani R, Poursac N, Naveau A, Schaefferbeke T, Devillard R, Truchetet ME. Orofacial consequences of systemic sclerosis: A systematic review. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018 Feb 1;3(1):81.
139. Frantz C, Avouac J, Distler O, Amrouche F, Godard D, Kennedy AT, et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: A large international survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):115–23.
140. Kwakkenbos L, Delisle VC, Fox RS, Gholizadeh S, Jewett LR, Levis B, et al. Psychosocial Aspects of Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):519–28.
141. Jewett LR, Razykov I, Hudson M, Baron M, Thombs BD. Prevalence of current, 12-month and lifetime major depressive disorder among patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2013 Apr 1;52(4):669–75.
142. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Meurer M, Melchers I, Moinzadeh P, et al. Organ-specific diagnosis in patients with systemic sclerosis. Recommendations of the German Network for Systemic Sclerosis (DNSS). *Z Rheumatol*. 2008;67(4):334–40.
143. Maricq HR. Widefield capillary microscopy. technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1981;24(9):1159–65.
144. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11–8.
145. Lescoat A, Ballerie A, Belhomme N, Cazalets C, de Carlan M, Droitcourt C, et al. Synovial involvement assessed by power Doppler ultra-sonography in systemic sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018 Nov 1;57(11):2012–21.
146. Grohs M, Moazed-Fuerst FC, Flick H, Hackner K, Haidmayer A, Handzhiev S, et al. Wertigkeit der CT und des transthorakalen Lungenscans bei PatientInnen mit systemischer Sklerose. *Z Rheumatol*. 2022 Sep 5;81(7):610–8.

147. Mecoli CA, Casciola-Rosen L. An update on autoantibodies in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Nov 1;30(6):548–53.
148. Steiner G. Autoimmunserologie. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie*. 5th ed. Vienna: Springer Vienna; 2012. p. 118–30.
149. Kuwana M. Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: Utility in diagnosis and disease subsetting. *Journal of Nippon Medical School*. 2017;84(2):56–63.
150. Becker MO, Distler O, Maurer B. Systemic sclerosis—clinical picture, diagnosis, and treatment. *Hautarzt*. 2019 Sep 1;70(9):723–41.
151. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. 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. *Journal of Rheumatology*. 2017 May 1;44(5):639–47.
152. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Jun 1;64(3):412–30.
153. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: Diagnostic and clinical challenges. Vol. 2011, *International Journal of Rheumatology*. 2011.
154. Khan SI, Bachani P, Saleem A, Jameel A, Khawaja UA. Primary Biliary Cholangitis and CREST Syndrome: A Rare, Overlapping Presentation With a Review of the Literature. *Cureus*. 2020 Dec 9;
155. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):270–6.
156. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S42-6.

157. Harel D, Hudson M, Iliescu A, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group, Steele R. Summed and Weighted Summary Scores for the Medsger Disease Severity Scale Compared with the Physician's Global Assessment of Disease Severity in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2016 Aug;43(8):1510–8.
158. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug 1;76(8):1327–39.
159. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):620–8.
160. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708–19.
161. Lee JJ, Pope JE. Diagnosis and Management of Systemic Sclerosis: A Practical Approach. *Drugs*. 2016 Feb 1;76(2):203–13.
162. De Paoli F V., Nielsen BD, Rasmussen F, Deleuran B, Søndergaard K. Abatacept induces clinical improvement in patients with severe systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(4):342–5.
163. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase *<sc>II</sc>* Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 Jan 10;72(1):125–36.
164. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2016 Oct;55(10):1906–10.
165. Moazedi-Fuerst FC, Lackner A, Kreuzer SM, Eller K, Odler B, Kovacs G, et al. Successful long-term systemic sclerosis treatment by high-frequent low-dose B cell-depleting therapy. *J Autoimmun*. 2024 Jul;147:103246.

166. Kassamali B, Kus KJB, Mazori DR, Maher J, Lopez CG, Kassamali AA, et al. Race and gender differences in systemic sclerosis: a retrospective multicenter cohort. *Int J Dermatol*. 2022 Nov 1;61(11):e437–8.
167. de Angelis R, Giuggioli D, Bajocchi G, Dagna L, Zanframundo G, Foti R, et al. Sex-related Differences in Systemic Sclerosis: A Multicenter Cross-sectional Study From the National Registry of the Italian Society for Rheumatology. *J Rheumatol*. 2022 Feb 1;49(2):176–85.
168. Freitas R, Martins P, Dourado E, Santiago T, Guimarães F, Fernandes BM, et al. Gender differences in clinical features and outcomes of a Portuguese systemic sclerosis cohort. *Clin Rheumatol*. 2022;41(4).
169. Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: Relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):204–12.
170. Hussein H, Lee P, Chau C, Johnson SR, Johnson S, Johnson SR. The Effect of Male Sex on Survival in Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology SSc*. 2014;41:2193–200.
171. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):89–97.
172. Ivanova K, Ribakova O, Mihailova A, Mozeitovica E, Kadisa A, Zepa J, et al. Prevalence and gender - specific analysis of a systemic sclerosis cohort in Latvia. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Sep 30;19(1):361.
173. Panopoulos ST, Bournia VK, Sfrikakis PP. Is Vasculopathy Associated with Systemic Sclerosis More Severe in Men? *J Rheumatol*. 2013;40:46–51.
174. Pasarikovski CR, Granton JT, Roos AM, Sadeghi S, Kron AT, Thenganatt J, et al. Sex disparities in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. 2016;
175. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: A longitudinal EUSTAR study. *PLoS One*. 2016 Oct 1;11(10).

176. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Feb;30(1):112–32.
177. Karamanolis GP, Denaxas K, Panopoulos S, Bournia KV, Zorbala A, Kamberoglou D, et al. Severe oesophageal disease and its associations with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):82–5.
178. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):163–9.
179. Mirone L, Barini A, Barini A. Androgen and prolactin (Prl) levels in systemic sclerosis (SSc): relationship to disease severity. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun;1069:257–62.
180. Perković D, Martinović Kaliterna D, Jurišić Z, Lalovac M, Radić M. Androgens in post-menopausal patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):744–6.
181. Hunzelmann N, Moinzadeh P, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R30.

Verwendung von KI-Tools

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

ChatGPT 4.0, OpenAI, verwendet im Zeitraum 01.01.2025 - 23.5.2025,

URL: <https://chatgpt.com>