



Interdisziplinäre Therapieansätze der systemischen Sklerose

Chantal Wunderlin^{1,2} · Simone Napp^{1,7} · Demian Siegwart^{1,2} · Eve-Yaël Gerber^{1,3} · Leo Bonati^{1,7} · Frank Behrendt^{1,4,7} · Michael Buslau⁷ · Corina Schuster-Amft^{1,4,5,7} · Hans Ulrich Gerth^{1,6,7}

¹Wissenschaftliche Abteilung, Reha Rheinfelden, Rheinfelden, Schweiz

²Departement Gesundheitswissenschaften und Technologie, ETH Zürich, Zürich, Schweiz

³Departement Psychologie, Universität Basel, Basel, Schweiz

⁴Departement Technik und Informatik, Berner Fachhochschule, Bern, Schweiz

⁵Departement für Sport, Bewegung und Gesundheit, Universität Basel, Basel, Schweiz

⁶Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

⁷Europäisches Zentrum für die Rehabilitation der Sklerodermie, Rheinfelden, Schweiz

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Weiterentwicklung medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien der systemischen Sklerose (SSc) stellt in der praktischen Anwendung aufgrund der geringen Prävalenz und Heterogenität der Erkrankung oft eine große Herausforderung dar.

Fragestellung: Zusammenfassung aktuell verfügbarer Therapieoptionen inklusive wissenschaftliche Evidenz, praktische Empfehlungen und aktuelle Leitlinien.

Material und Methode: Auswertung von Studien, Metaanalysen, Übersichtsarbeiten sowie Expertenempfehlungen.

Ergebnisse: Eine Aktualisierung der europäischen Leitlinie zur medikamentösen Therapie ist in Vorbereitung. Die aktualisierte Version führt neben Methotrexat und Cyclophosphamid neu auch Rituximab, Mycophenolat, Nintedanib und Tocilizumab zur Therapie der interstitiellen Lungenerkrankung bzw. Hautfibrose auf. Für verschiedene nichtmedikamentöse Therapien konnten in mehreren Studien Effekte auf verschiedene Symptome der SSc nachgewiesen werden. Dazu gehören insbesondere eine Funktionsverbesserung, Schmerzreduktion und Steigerung der Lebensqualität.

Schlussfolgerung: Die zunehmende Erweiterung der Therapiemöglichkeiten ermöglicht eine individuelle Behandlung in Abhängigkeit vom Phänotyp der Erkrankung.

Schlüsselwörter

Systemische Sklerose · Sklerodermie · Raynaud-Phänomen · Kollagenose · CREST-Syndrom

Hintergrund

Die Therapie der systemischen Sklerose stellt aufgrund ihrer recht seltenen Prävalenz, der heterogenen Verläufe und der zunehmend differenzierteren Therapiemöglichkeiten in der Praxis oft eine große Herausforderung für Kliniker dar. Als Ergänzung zu den klassischen medikamentösen Therapien [10] sind in den letzten Jahren vermehrt klinische Studien zur Überprüfung nichtmedikamentöser Therapien durchgeführt worden.

Hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten haben sich insbesondere die weitere Entwicklung der immunsuppressiven bzw. antifibrotischen Therapien die Behandlungsmöglichkeiten der SSc deutlich verbessert [31]. Abgesehen von der Stammzelltransplantation und wenigen Fällen nach CAR-T-Zell-Therapie, ist die SSc weiterhin eine nicht heilbare, aber dank der Fortschritte der Therapiemöglichkeiten mittlerweile gut behandelbare Erkrankung [4]. Ziel ist hierbei, durch eine optimale Kombination von medi-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

| Tab. 1 Leitliniengerechte Behandlung der systemischen Sklerose nach Organmanifestation. (In Anlehnung an [10]) | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| | Raynaud-Syndrom | Digitalulzera | Pulmonale Hypertonie | Hautfibrose | ILD | Muskuloskelettal | Magen-Darm-Trakt | Renale Krise |
| A | PDE-5-Hemmer, Iloprost CCB | PDE-5-Hemmer, Bosentan Iloprost | PDE-5-Hemmer, ERA, Prostanoid | HSCT, Rituximab, MTX | HSCT, Rituximab, MMF, CYC, Nintedanib | – | – | – |
| B | – | – | Riociguat, Iloprost | MMF | TCZ | – | PPI | Keine ACE-Hemmer zur Prävention |
| C | – | – | Kein Warfarin | TCZ | – | – | Prokinetika | ACE-Hemmer |
| D | – | – | – | – | – | MTX | Prokinetika | – |

A–D Evidenzklassen A bis D, CCB Kalziumkanalblocker, CYC Cyclophosphamid, ERA Endothelin-Rezeptor-Antagonist (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), HSCT hämatopoetische Stammzelltransplantation, ILD „interstitial lung disease“, MMF Mycophenolat Mofetil, MTX Methotrexat, PDE-5-Hemmer Phosphodiesterase-5-Hemmer, Prostanoid Epoprostenol, Iloprost oder Treprostinil, TCZ Tocilizumab

kamentösen und nichtmedikamentösen Therapien, die wesentlichen Pathomechanismen zu adressieren: Durchblutung fördern, Inflammation kontrollieren und Fibrosierung aufhalten [7]. Zu den erweiterten Therapiezielen gehören die Steigerung der Kraft, Ausdauer und Belastbarkeit, die Verbesserung der Atmung und Geweboxygenierung, die Umstellung auf eine antiinflammatorische Diät und die Reduktion von Schmerzen sowie der psychischen Belastung.

Medikamentöse Therapien

Medikamentöse Therapien haben drei pathophysiologische Angriffspunkte: die Inflammation, die Fibrose und die Vasculopathie [7, 31, 37]. Neben den etablierten immunsuppressiven Therapien mittels Methotrexat oder Cyclophosphamid, zeigen insbesondere Mycophenolat mofetil, Rituximab und Tocilizumab gute Ergebnisse im Hinblick auf die Hautfibrose und die pulmonale Beteiligung [31, 37]. In Kombination mit dem antifibrotischen Therapeutikum Nintedanib stellt dies eine gute Option bei Lungenfibrose dar [7]. Neben der Behandlung der Vasculopathie kommen in Abhängigkeit vom Schweregrad (Raynaud-Phänomen bis hin zu digitalen Ulzera) Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin), PDE-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil), Iloprost-Infusionen oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Bosentan) zum Einsatz [7, 31, 37].

Aufgrund der Vielzahl der weiteren medikamentösen Therapiemöglichkeiten sei an dieser Stelle auf eine Zusammenfassung der 2016 publizierten EULAR-Leitlinie verwiesen [13]. ■ Tab. 1 fasst die leitliniengerechte Behandlung der SSc in Abhängigkeit von der Organmanifestation zusammen.

Nichtmedikamentöse Therapieformen

Nichtmedikamentöse Therapieformen sind bislang noch nicht in die EULAR-Empfehlungen aufgenommen worden. In der kürzlich publizierten französischen Behandlungsempfehlung der SSc wird die Rehabilitation zum Funktionserhalt zwar als möglichst frühe Therapie empfohlen, die einzelnen Therapiemodalitäten werden jedoch ebenfalls nicht differenziert aufgeführt [11]. Aufgrund der großen Heterogenität der Erkrankung sowie der Vielfalt an nichtmedikamentösen Therapien sollen im Folgenden die verschiedenen Verfahren im Hinblick auf klinische Aspekte und Evidenz betrachtet werden. Hinsichtlich weitergehender Informationen sei an dieser Stelle auf kürzlich publizierte Übersichtsarbeiten verwiesen [12, 19, 22, 34].

Physikalische Therapien

Die physikalischen Therapieformen nutzen die Eigenschaften von Licht, Kälte, Wärme und elektrischen Reizen, um Hautverletzungen sowie Durchblutungsstörungen zu vermindern und Schmerzen zu lindern. Für die Behandlung von systemischer Sklerose wird vor allem die wassergefilterte Infrarot-A-Bestrahlung angewendet (■ Abb. 1). Es konnte gezeigt werden, dass diese Therapieform bereits nach fünffacher Anwendung eine subjektive Verbesserung des RP-Schweregrades, eine schnellere Wiederaufwärmung der Finger nach Kälteexposition und eine Reduktion der Hautverdickung (mRSS) und Gelenksymptomatik (DAS28) zur Folge hat [8].

Zudem wurde bis sechs Wochen nach Behandlung mit Bestrahlung die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies durch neutrophile Granulozyten reduziert [9]. Üblicherweise wird eine Behandlungsserie von 15–20 Bestrahlungen jährlich, schwerpunktmäßig während der strahlungsärmeren Jahreszeit durchgeführt, die jeweils etwa 30 min zuzüglich Vor- und Nachbereitung in Anspruch nehmen.

Lymphdrainage und Bindegewebsmassage

Die durch die Sklerodermie bedingte Inflammation führt zu einer Schwellung der Kutis und zur Kompression von Lymphgefäßen, vor allem im Bereich der Extremitäten und im Gesicht. Manuelle Lymphdrainagen wirken rein symptomatisch entstauend und hyperämisierend.

Abkürzungen

| | |
|------|----------------------------|
| mRSS | Modified Rodnan-Skin-Score |
| RP | Raynaud-Phänomen |
| SSc | Systemische Sklerose |
| VAS | Visuelle Analogskala |



Abb. 1 ▲ Anwendung wassergefilterter Infrarot-A-Ganzkörperwärmetherapie (WIRA) bei einer Patientin mit systemischer Sklerose



Abb. 3 ▲ Anwendung einer Bindegewebsmassage im Rückenbereich bei einem Patienten mit systemischer Sklerose

S. Maddali-Bongi et al. haben in einer randomisierten placebokontrollierten Studie gezeigt, dass mit einer wöchentlichen, einstündigen manuellen Lymphdrainage das Handvolumen abnimmt (volumetrischer Test), eine Verbesserung der Handfunktion und der Lebensqualität erreicht wird und die Beeinträchtigung der Hand als geringer eingeschätzt wird [15]. In einer Studie über einen Zeitraum von 9 Wochen, bei der neben einer Bindegewebsmassage zwei Mal wöchentlich Gelenkmobilisationsübungen durchgeführt wurden, konnten am Ende des Zeitraums signifikante Verbesserungen in der Handfunktion und der Lebensqualität beobachtet werden, was bis etwa neun Wochen nach Beendigung anhielt [17]. Beispielhaft kann hier die Verbesserung der Handbeweglichkeit vor und nach der Therapie beim Patienten

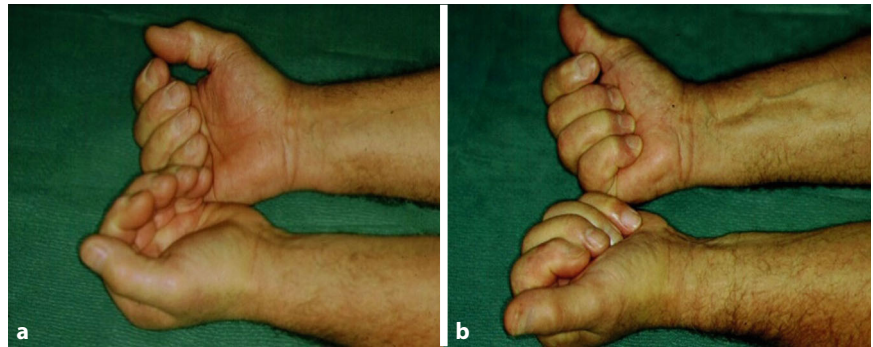


Abb. 2 ▲ Steigerung der Beweglichkeit vor (a) und nach (b) Durchführung einer Lymphdrainage und Bindegewebsmassage bei einem Patienten mit systemischer Sklerose und geschwollenen Fingern („puffy fingers“)

ten mit systemischer Sklerose genannt werden (▣ Abb. 2).

Am gesamten Körper sowie im Gesichtsbereich unterstützt die Bindegewebsmassage die Verbesserung der Durchblutung und Hautelastizität (▣ Abb. 3). Eine neunwöchige Behandlungsserie mit Bindegewebsmassage im Gesicht und Kinesiotherapie zwei Mal wöchentlich resultierte in einer verbesserten Mundöffnung („mouth opening in systemic sclerosis“, MHISS) und Hautdicke (mRSS) (S. Maddali-Bongi et al. 2011).

Für die Bindegewebsmassage und die Lymphdrainage hat sich je nach Symptomlast in der Praxis eine Therapiefrequenz von initial 1–2×/Woche bewährt (je 30 min empfohlen).

Physiotherapie inklusive reflektorischer Atemtherapie und medizinischer Trainingstherapie

Die Physiotherapie hat einen großen Stellenwert in der Behandlung der SSc. Dazu gehören auch die Atemtherapie, ein regelmäßiges Krafttraining sowie aerobes Training. Die Durchführung eines Kraft- und Ausdauertrainings 3× pro Woche konnte die Muskelausdauer und die aerobe Kapazität von Sklerodermiepatienten signifikant steigern [1]. Aber auch spezifische Atemübungen („diaphragmatic breathing und controlled coughing exercises“) hatten einen positiven Effekt auf die Betroffenen, wobei eine Verbesserung der Herzrate, Dyspnoe und Lungenfunktion beobachtet werden konnte [2]. Als hinreichend wissenschaftlich belegt kann aktuell die durch Physiotherapie erzielte, signifikante Verbesserung der funktionellen Beein-

trächtigung, der allgemeinen Lebensqualität und der Gehfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest angesehen werden [25, 35].

Ergotherapie

Maßnahmen der Ergotherapie beinhalten neben intensiver manueller Mobilisation, Triggerpunktbehandlung und funktionellen Übungen zur Gelenkmobilisation auch umfassende Wärmebadbehandlungen mit Paraffin, Kies, Raps und Erbsen- oder Sesamöl (▣ Abb. 4). Durch die Wärmeapplikationen vor oder nach den funktionellen Übungen wird die Durchblutung und der Stoffwechsel der Haut angeregt. Sandqvist et al. konnten zeigen, dass nach einer wöchentlichen, einmonatigen Paraffinbadbehandlung der Hände Verbesserungen im Extensionsumfang, der Hautelastizität und der wahrgenommenen Steifigkeit erreicht werden [26].

Ziel der Wärmetherapie ist auch, dass diese in Abhängigkeit von der Symptomlast regelmäßig in Eigenregie durchgeführt werden kann. Üblicherweise werden in der Ergotherapie auch Beuge- und Streckbewegungen der Finger- und Handgelenke durchgeführt, die signifikante Verbesserungen des passiven Bewegungsumgangs, der Handfunktion sowie der Kraft bewirken [20, 28]. Sollte sich mit einzelnen Übungssequenzen die Beweglichkeit bei starkem Funktionsverlust und fortgeschrittener Sklerodaktylie mit Beugekontrakturen nicht verbessern, so können individuell angefertigte Hand- und Armschienen zum Einsatz kommen (▣ Abb. 5).



Abb. 4 ▲ Wärmeanwendung an den Händen durch Paraffin (a) sowie Handmobilisation in warmen Körnern (b)

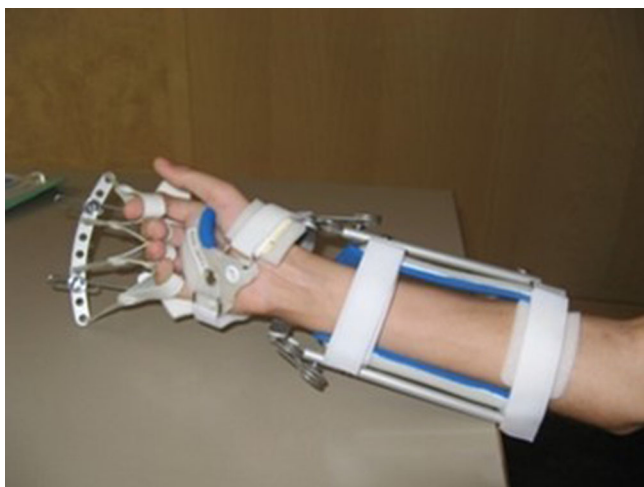


Abb. 5 ◀ Individuell angefertigte Schienenanpassung zur Wiederherstellung der Beweglichkeit bei Sklerodaktylie und Beugekontrakturen

Logopädie

Ein häufiges und für Betroffene sehr belastendes Problem ist die orale Sicca-Symptomatik, einhergehend mit einer Mikrostomie. Hierbei kommt es häufig zu Heiserkeit und Schluckproblemen, aber auch zu einer eingeschränkten oralen Hygiene. Gezielte logopädische Übungen können helfen, die Mundöffnung bei Mikrostomie zu verbessern [6, 32]. Dadurch verbessern sich auch Schluckbeschwerden, Stimmbildung, Sprache und Zahnhygiene [24].

Psychologie

In der Praxis wird bei Patienten mit SSC häufig eine sekundäre Fibromyalgie bzw. Fatigue-Symptomatik beobachtet [3, 21, 27]. Beides verursacht nicht nur einen hohen Leidensdruck, sondern eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und der Selbstständigkeit im täglichen Leben. Da bislang nur unzureichend medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten für eine effektive Therapie

existieren, ist im Rahmen der interdisziplinären Behandlung eine psychologische Mitbetreuung je nach Symptomlast empfehlenswert.

Ernährungstherapie

Für entzündlich-rheumatische Erkrankung ist bekannt, dass sich durch modifizierte Ernährung die Aktivität der Erkrankung positiv beeinflussen lässt. So reduziert z. B. eine ballaststoffreiche Diät die Zonulin-Produktion und damit die Inflammation [30], β -Carotin wirkt protektiv über eine Inhibierung des Inflammasoms über Interleukin-1 β und Kurkuma in ausreichender Dosierung reduziert Schmerzen und Gelenkgüsse [33]. Als gesichert mit positivem Effekt kann ebenfalls eine mediterrane Diät im Zusammenhang mit Antioxidanzien und Probiotika angesehen werden [23]. In einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Probiotika die gastrointestinale Reflux-Symptomatik verbessern kann, der Effekt allerdings erst

nach 120 Tagen spürbar auftritt [14]. Eine Verbesserung der gastrointestinalen Symptome durch Probiotika konnte nicht nachgewiesen werden [18].

Weitere Therapieformen

Neben den klassischen Therapieansätzen gibt es diverse alternative Therapieformen, die teilweise Einzug in die Wissenschaft gefunden haben und in einzelnen Studien auf ihre Evidenz geprüft wurden. Positive Effekte der traditionellen chinesischen Medizin zeigten sich bei einer 6-monatigen Behandlung mit Akupunktur und Moxibustion, die zu einer signifikanten Verbesserung des Haut-Scores und einer Reduzierung der Gelenkschmerzen führten [36]. Ebenfalls als wissenschaftlich belegt gilt der positive Effekt der Biofeedback-Therapie. In Kombination mit einer Tiefenoszillation wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen, dass die Behandlung eine Verbesserung des Raynaud-Phänomens bewirken kann (VAS) [29]. Zusätzlich stellt bei Schmerzen und Calcinosis cutis die extrakorporale Stoßwellentherapie eine gute Ergänzung dar [5].

Fazit für die Praxis

- Die Systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Erkrankung mit heterogenen Verläufen, was die Behandlung zur Herausforderung macht.
- In den letzten Jahren wurden basierend auf einem besseren Verständnis des Pathomechanismus verschiedene medikamentöse und auch nichtmedikamentöse Therapien weiterentwickelt. Eine Aktualisierung der europäischen Leitlinie ist in Vorbereitung.
- Medikamentöse Therapien adressieren insbesondere Fibrose, Entzündung und Vaskulopathie.
- Nichtmedikamentöse Therapien bewirken eine deutliche Funktionsverbesserung, Schmerzreduktion und gesteigerte Lebensqualität.
- Die Kombination von medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren ermöglicht eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Hans Ulrich Gerth
Europäisches Zentrum für die Rehabilitation
der Sklerodermie
Salinenstrasse 98, 4310 Rheinfelden, Schweiz
rheuma@reha-rhf.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Wunderlin, S. Napp, D. Siegwart, E.-Y. Gerber, L. Bonati, F. Behrendt, M. Buslau, C. Schuster-Amft und H.U. Gerth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Alexanderson H, Bergegård J, Björnådal L, Nordin A (2014) Intensive aerobic and muscle endurance exercise in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *BMC Res Notes* 7(1):86. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-86>
- Antonioli CM, Bua G, Frigè A, Prandini K, Radici S, Scarsi M, Danieli E, Malvicini A, Airo P (2009) An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. *Baillieres Clin Rheumatol* 28(2):159–165. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-1006-x>
- Basta F, Afeltra A, Margiotta DPE (2018) Review Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 36:150–160
- Bergmann C, Müller F, Jörg D, Györfi DMH, Völkl S, Aigner M, Harer T, Bayerl N, Atzinger A, Taubmann J, Boeltz S, Wacker J, Uder M, Kuwert T, Andreas M, Schett G (2023) AB0816 Treatment Of A Patient With Severe Diffuse Systemic Sclerosis (SSC) Using CD19-Targeting Car-T-Cells. *Ann Rheum Dis* 82(Suppl 1):1621. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.2362>
- Blumhardt S, Frey DP, Toniolo M, Alkadi H, Held U, Distler O (2016) Safety and efficacy of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in calcinosis cutis associated with systemic sclerosis. *Bd. 34, S177–180*
- Cüzdän N, Türk I, Çiftçi V, Arslan D, Doğan MC, Ünal İ (2021) The effect of a home-based orofacial exercise program on oral aperture of patients with systemic sclerosis: A single-blind prospective randomized controlled trial. *Arch Rheumatol* 36(2):176–184. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2021.8295>
- Di Battista M, Barsotti S, Orlandi M, Lepri G, Codullo V, Rossa DA, Guiducci S, Del Galdo F (2021) One year in review 2021: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 39(4):3–12. <https://doi.org/10.55563/clinexp/rheumatol/izadb8>
- Foerster J, Fleischanderl S, Wittstock S, Storch A, Meffert H, Riemekasten G, Worm M (2005) Infrared-Mediated Hyperthermia Is Effective in the Treatment of Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon. *J Invest Dermatol* 125(6):4. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23938.x>
- Foerster J, Storch A, Fleischanderl S, Wittstock S, Pfeiffer S, Riemekasten G, Worm M (2006) Neutrophil respiratory burst is decreased in scleroderma and normalized by near-infrared mediated hyperthermia. *Clin Exp Dermatol* 31(6):799–806. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02243.x>
- Galdo FD, Lescoat A, Conaghan PG, Ananyeva LP, Balbir-Gurman A, Bertoldo E, Boyadzhieva V, Castellví I, Colic J, Denton CP, Distler O, Aoufy KE, Emmel J, Farrington S, Gabrielli A, Galetti I, Hoffmann-Vold AM, Kowal-Bielecka O, Cerinic MM, Allanore Y (2023) OP0234 2023 Update Of Euler Recommendations For The Treatment Of Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 82(Suppl 1):154–155. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.1383>
- Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, Bereze A, Bouthors A-S, Condetto-Wojtasik G, Constans J, De Grootte P, Diot E, Dumas F, Jeco P, Joly F, Launay D, Le Guern V, Le Quintrec J-S, Lescaille G, Servettaz A (2021) French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 16(32):2. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01844-y>
- Ioannis P, Alvaro G, Alexander T, Weng JC, Denise P, Charlotte G, Tanja AS, Carina B (2023) Systematic literature review informing the EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Rmd Open* 9(3):e3297. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003297>
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Müller-Ladner U (2017) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76(8):1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
- Low AHL, Teng GG, Pettersson S, de Sessions PF, Ho EXP, Fan Q, Chu CW, Law AHN, Santosa A, Lim AYN, Wang YT, Haaland B, Thumboo J (2019) A double-blind randomized placebo-controlled trial of probiotics in systemic sclerosis associated gastrointestinal disease. *Semin Arthritis Rheum* 49(3):411–419. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.006>
- Maddali-Bongi S, Del Rosso A, Passalacqua M, Miccio S, Cerinic MM (2011) Manual lymph drainage improving upper extremity edema and hand function in patients with systemic sclerosis in edematous phase. *Arthritis & Rheumatism* 63(8):1134–1141. <https://doi.org/10.1002/acr.20487>
- Maddali-Bongi S, Landi G, Galluccio F, Del Rosso A, Miniati I, Conforti ML, Casale R, Matucci-Cerinic M (2011) The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesiotherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int* 31(7):895–901. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1382-9>

Interdisciplinary Treatment Approaches for Systemic Sclerosis

Background: Further developments in drug and nondrug therapies for systemic sclerosis often pose a major challenge in practice due to the low prevalence and heterogeneity of the disease.

Aim: Summary of currently available therapy options including scientific evidence, practical recommendations, and current guidelines.

Materials and methods: Evaluation of studies, meta-analyses, reviews, and expert recommendations.

Results: An update of the European guideline on pharmacological therapies is in preparation. In addition to methotrexate and cyclophosphamide, the updated guideline now also lists rituximab, mycophenolate, nintedanib, and tocilizumab for the treatment of interstitial lung disease and skin fibrosis. Several nonpharmacological therapies showed positive effects on various symptoms of systemic sclerosis. This included, in particular, an improvement in function, a reduction in pain, and an increase in quality of life.

Conclusion: The increasing body of knowledge regarding efficacy and availability of therapy options enables individualized patient treatment that depends on the disease phenotype.

Keywords

Systemic sclerosis · Scleroderma · Raynaud's phenomenon · Connectivitis · CREST-Syndrome

17. Maddali Bongi S, Del Rosso A, Galluccio F, Sigismondi F, Miniati I, Conforti ML, Nacci F, Cerinic MM (2009) Efficacy of connective tissue massage and McMennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 28(10):1167–1173. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1216-x>
18. Marighela TF, Arismendi MI, Marville V, Brunialti MKC, Salomão R, Kayser C (2019) Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and immune parameters in systemic sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Baillieres Clin Rheumatol* 58(11):1985–1990. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez160>
19. Mugii N, Hamaguchi Y, Maddali-Bongi S (2018) Clinical significance and usefulness of rehabilitation for systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 3(1):71–80. <https://doi.org/10.1177/2397198317750043>
20. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, Orito H, Yanaba K, Komura K, Hayakawa I, Hamaguchi Y, Ikuta M, Tachino K, Fujimoto M, Takehara K, & Sato S. (2006). The Efficacy of Self-Administered Stretching for Finger Joint Motion in Japanese Patients with Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 33, 1586–1592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881115/>
21. Murphy SL, Kratz AL, Whibley D, Poole JL, Khanna D (2021) Fatigue and Its Association With Social Participation, Functioning, and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 73(3):415–422. <https://doi.org/10.1002/acr.24122>
22. Murphy SL, Poole JL, Chen YT, Lescoat A, Khanna D (2022) Rehabilitation Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Future Directions. *Arthritis & Rheumatism* 74(1):59–69. <https://doi.org/10.1002/acr.24737>
23. Nelson J, Sjöblom H, Gertsson I, Ulven SM, Lindqvist HM, Bärebring L (2020) Do Interventions with Diet or Dietary Supplements Reduce the Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 12(10):2991. <https://doi.org/10.3390/nu12102991>
24. Pizzo G, Scardina GA, Messina P (2003) Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clin Oral Invest* 7(3):175–178. <https://doi.org/10.1007/s00784-003-0216-5>
25. Rannou F, Boutron I, Mouchon L, Sanchez K, Tiffreau V, Hachulla E, Thoumie P, Cabane J, Chatelus E, Sibilia J, Roren A, Berezne A, Baron G, Porcher R, Guillemin L, Ravaud P, & Poiraudreau S. (2017). Personalized Physical Therapy Versus Usual Care for Patients With Systemic Sclerosis: A Randomized Controlled Trial: Physical Therapy for SSc. *Arthritis Care & Research*, 69(7), 1050–1059. <https://doi.org/10.1002/acr.23098>
26. Sandqvist G, Akesson A, Eklund M (2004) Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 26(16):981–987. <https://doi.org/10.1080/09638280410001702405>
27. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA (2008) Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Baillieres Clin Rheumatol* 48(2):165–169. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken455>
28. Santos Cardozo Roque L. C., Tenório A. d. S., de Aquino L. T., Ferreira R. D. S., Duarte A. L. B. P., & Dantas A. T. (2022). Joint mobilization and therapeutic exercises in the hands of patients with systemic sclerosis: A preliminary randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 36(1), 113–124. <https://doi.org/10.1177/02692155211038728>
29. Sporbeck B, Mathiske-Schmidt K, Jahr S, Huscher D, Becker M, Riemekasten G, Taufmann I, Burmeser G-R, Pögel S, Reisschauer A (2012) Effect of biofeedback and deep oscillation on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: results of a controlled prospective randomized clinical trial. *Rheumatol Int* 32(5):1469–1473. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1882-2>
30. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V, Dürholz K, Steffen F, Omata Y, Rings A, Bertog M, Rizzo A, Iljazovic A, Basic M, Kleyer A, Culemann S, Krönke G, Luo Y, Überla K, Zaiss MM (2020) Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun* 11(1):1995. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>
31. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L (2021) Treatment of systemic sclerosis. *Presse Med* 50(1):104088. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104088>
32. Vitali C, Baldanzi C, Crispatico V, Polini F, Ammenti P, Montesano A, Cattaneo D (2020) Effect of Impairment-Oriented and Function-Oriented Exercises on Mouth Function in Subjects with Systemic Sclerosis. *Folia Phoniatr Logop* 72(5):389–401. <https://doi.org/10.1159/000502643>
33. Wang Z, Jones G, Winzenberg T, Cai G, Laslett L L, Aitken D, Hopper I, Singh A, Jones R, Fripp J, Ding C, & Antony B. (2020). Effectiveness of (i)Curcuma longa(i) Extract for the Treatment of Symptoms and Effusion-Synovitis of Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 173(11), 861–869. <https://doi.org/10.7326/M20-0990>
34. Waszczykowski M (2021) Role and effectiveness of complex and supervised rehabilitation on overall and hand function in systemic sclerosis patients—one-year follow-up study. *Sci Rep* 10:
35. Yakut H, Özalevli S, Aktan R, Alpaydın ÖA, Birlık MA, Can G (2021) Effects of supervised exercise program and home exercise program in patients with systemic sclerosis: A randomized controlled trial. *Int J of Rheum Dis* 24(9):1200–1212. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14177>
36. Yan X-N, Zhang J-R, Zhang C-Q, Tian Q, Chen L, & Chen L. (2013). [Efficacy observation on acupuncture and moxibustion combined with hot compress of TCM herbs for scleroderma]. *Zhongguo Zhen Jiu = Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 33(5), 403–406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885611>
37. Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q (2022) Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 62(2):273–291. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08831-4>

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