

Raynaud–Syndrom Differenzialdiagnose und Therapie

Dr. med. Rucsandra Dobrota, Oberärztin

Rheuma-Workshop, 14.09.2023, Klinik für Rheumatologie, USZ

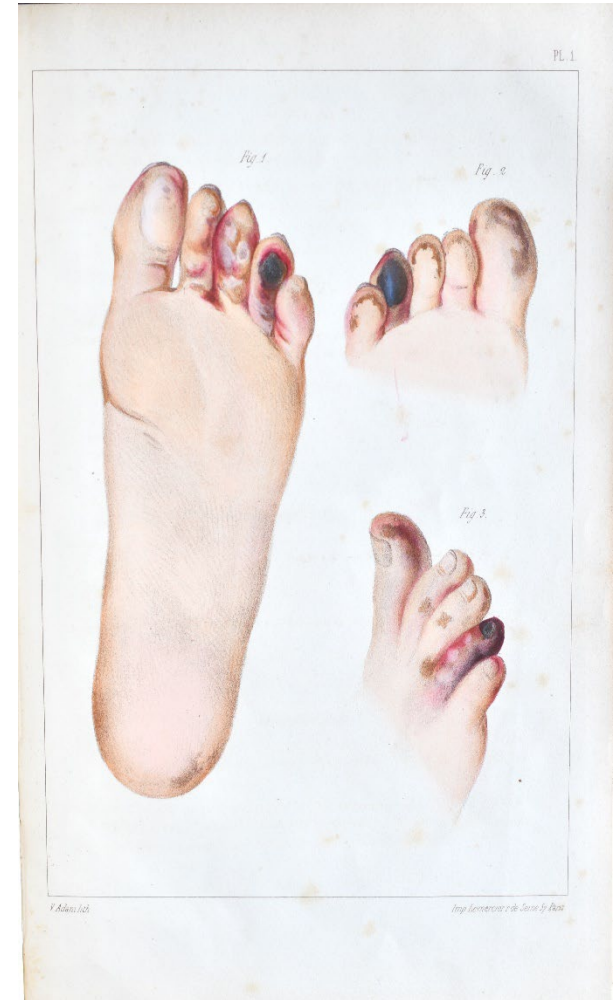
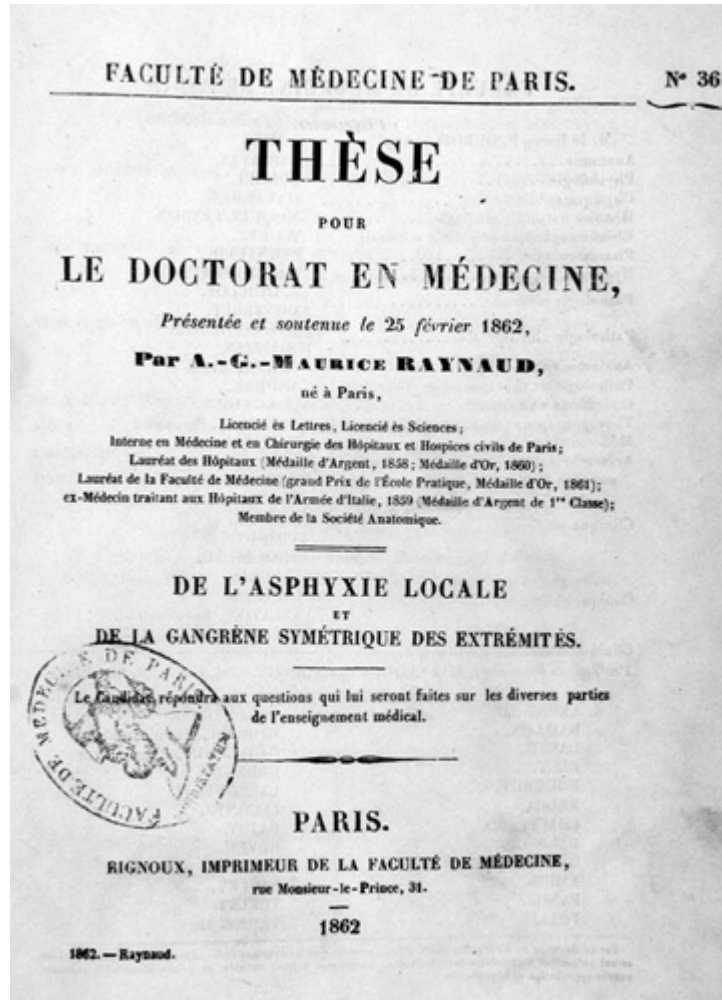
Agenda

1. **Das Raynaud-Syndrom: Epidemiologie, Klinik, Pathogenese**
2. Differenzialdiagnose und Ätiologie
3. Abklärung – wann und wie ?
4. Therapie
5. Follow-up
6. Zusammenfassung

Das Raynaud-Syndrom



Maurice Raynaud
1834 - 1881



Das Raynaud-Syndrom - Epidemiologie



- Prävalenz: ca. 5-10% der Bevölkerung
- Inzidenz: 0.25% pro Jahr (Frankreich), 2.2% in 7 Jahren (USA Framingham)
- Häufiger bei Frauen und in der Nordhämisphere

Morbus Raynaud, Weissfingerkrankheit, Leichenfinger ...

Our theme for this year's Raynaud's Awareness Month campaign is "Raynaud's is Far From Rare."



Affects **5% to 10%** of Americans

More common than MS, Parkinson's and leukemia combined

Affects **20%** of all women of childbearing age

Rare Facts About Raynaud's

<https://www.raynauds.org/>

Das Raynaud-Syndrom – eine klinische Diagnose

Paroxysmale und reversible vasospastische Durchblutungsstörung induziert durch **Kälte- oder Stressexposition** mit **scharf demarkierter Farbveränderung** der Haut: **weiss (Ischämie) – blau (Zyanose) – rot (Hyperämie)**.

Typische Lokalisation: akral (Finger, Zehen, Zunge, Nasenspitze, Ohrknorpel)

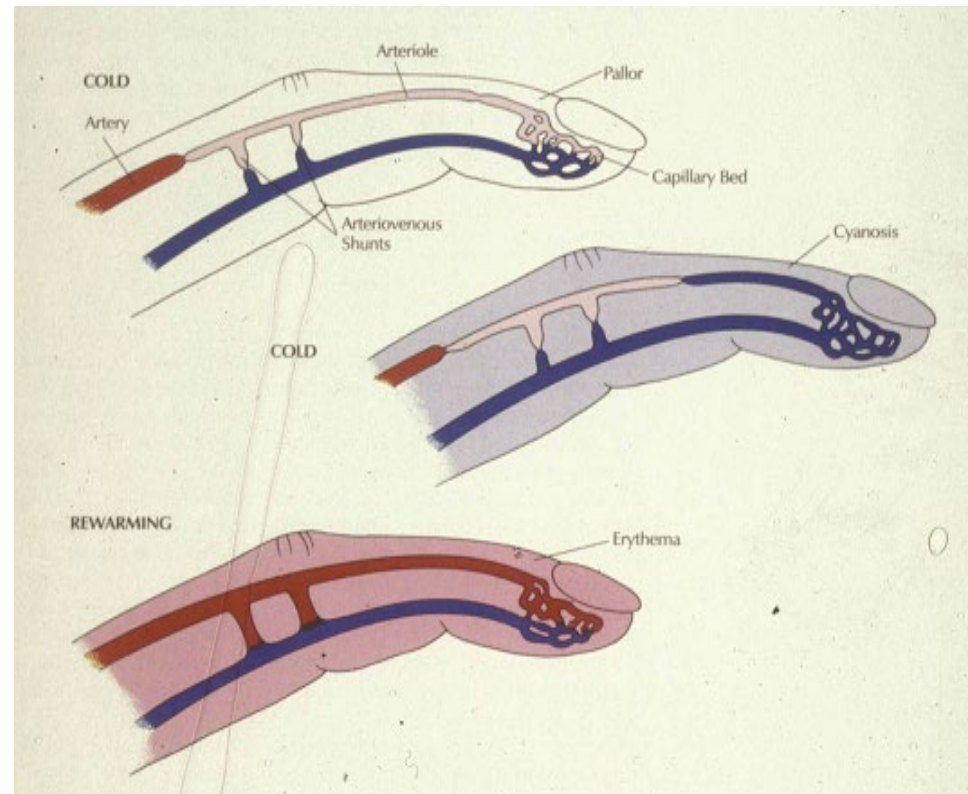
Begleitsymptomen: Parästhesien, Schmerzen, eingeschränkte Handfunktion

Das Raynaud-Syndrom – Pathogenese & Klinik

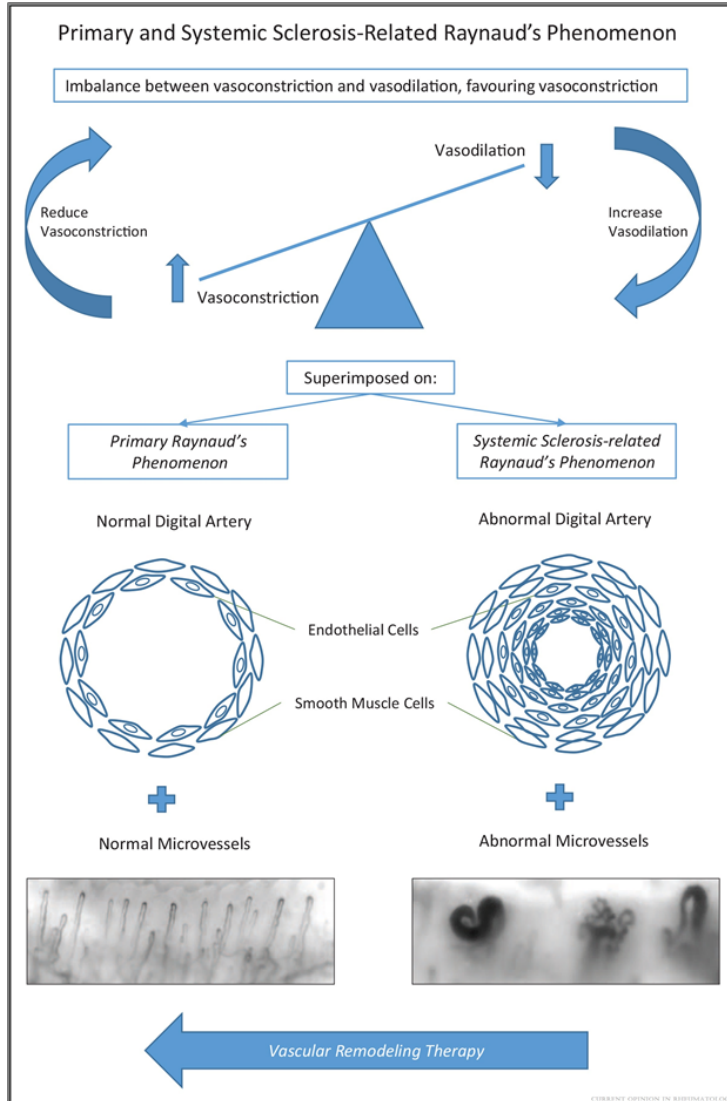
1. Arterieller Spasmus der Fingerarterien (**bläss**)

2. Lokaler Sauerstoffmangel, Erschlaffung der Venenwand (**blaulivide**)

3. Reaktive Gefäßerweiterung der Arterien und Reetablierung der Durchblutung (**Hyperämie**)

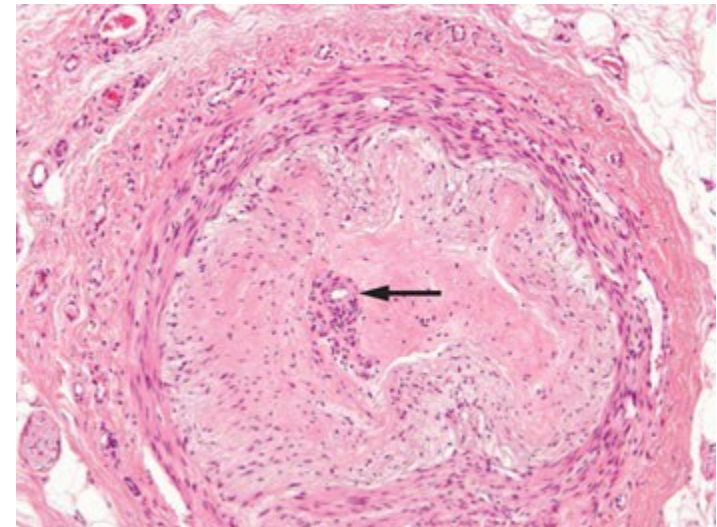


Das Raynaud-Syndrom – Pathogenese



Herrick, Ariane L. Current Opinion in Rheumatology33(6):453-462, 2021

Strukturelle Veränderungen



Intima-Hyperplasie bei einem Patienten mit Raynaud-Syndrom und systemischer Sklerose.

Agenda

1. **Das Raynaud-Syndrom: Epidemiologie, Klinik, Pathogenese**
2. **Differenzialdiagnose und Ätiologie**
3. Abklärung – wann und wie ?
4. Therapie
5. Follow-up
6. Zusammenfassung

Das Raynaud-Syndrom - Ätiologie



primär

EM Jugend, F>M
Familiäre Häufung

saisonal (Kälte), geringer
Leidensdruck

symmetrisch, meist nur
Langfinger betroffen

sekundär

EM > 30j

ausgeprägt / zunehmend
ischämische Läsionen

symmetrisch / asymmetrisch

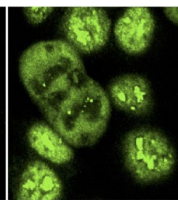
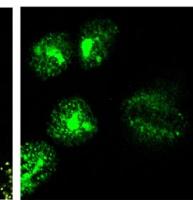
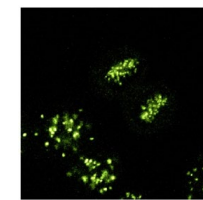
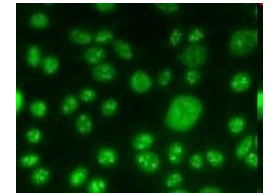
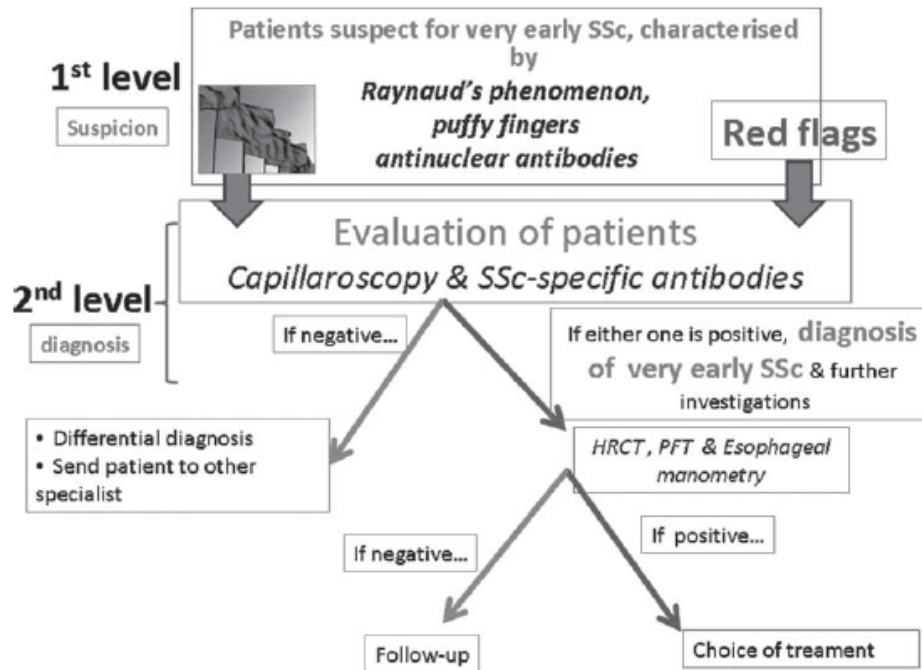
pathologische
Kapillarmikroskopie
Autoantikörper Nachweis

Adaptiert nach N Engl J Med 2002; 347:1001-1008

Kollagenosen

- Heterogene Krankheitsmanifestationen, oft unspezifisch, möglicherweise ungünstiger Verlauf
- **Verzögerte Diagnosestellung**
 - 1/3 der Zuweisungen an Rheumatologen bzgl. Vd.a. entzündliche Erkrankungen erst 1 Jahr nach Symptombeginn (Canada, Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Jan;69(1):104-114)
 - Vorerst HA (95%), insgesamt mind. 2 anderen Spezialisten (48%), 21% 4 oder mehr Spezialisten (Polen, Reumatologia. 2017; 55(4): 169–176)
- **Raynaud: häufig das erste Symptom, auch Jahren vor Krankheitsausbruch (insb. Systemische Sklerose, SSc)**

Prä-Sklerodermie (very early systemic sclerosis) und Frühformen der SSc



Avouac et al., Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70(3):476-81.

Autoimmun Rev. 2008 Sep;7(8):588-93.

Raynaud-Syndrom - Differenzialdiagnose

Ist es wirklich ein Raynaud-Syndrom ?



Differenzialdiagnose: Akrosyndromen

Akrozyanose

- Schmerzlose bläulich-livide bis dunkel-rötliche Verfärbung v.a. Hände, Füße oder Gesicht
- Hyperhidrose Handflächen oder Fußsohlen, ggf. leichte Schwellung, kühle Akren
- Verstärkt durch Stress oder Kälte, gebessert bei Wärme
- Verfärbung wechselhaft mit Körperposition: z.B. rötlich bei nach unten hängendem Körperteil
- primär (idiopatisch) oder sekundär



<https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/les-acrosyndromes>

Irisblendenphänomen



https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-662-49546-9_63-1.pdf

Akrozyanose



Akrozyanose der Füße bei einer Patientin mit eosinophiler Fasziitis

Differenzialdiagnose: Akrosyndromen

Erythromelalgie

- Selten
- Getriggert bei Wärme, gebessert bei Kälte
- Akute Anfälle mit Erythem, Ödem, brennende Schmerzen, erhöhte Temperatur der Extremitäten
- Füße (Fusssohle) häufiger als die Hände, oft symmetrisch
- Primär (idiopatisch) oder sekundär (medikamentös, Blutkrankheiten, small and large fiber Neuropathie, etc.)



<https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196%2822%2900498-0/fulltext>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00482-019-00401-8>

Differenzialdiagnose: Akrosyndromen

Perniones (Frostbeulen)

- Kälteinduzierte, schmerzhaft, brennende, juckende Hautläsionen
- Schwellung, Rötung und ggf. Blasenbildung
- Nicht gefährlich



<https://www.researchgate.net/publication>

Chillblain Lupus

- Form des kutanen Lupus erythematodes
- Getriggert durch Kälteexposition, anhaltend
- Symm., juckende, bläulich-rote Hautschwellungen, druckschmerzhaft, ggf. Hyperkeratose, polsterartige Knoten



<https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ctxt/chilblain-lupus.htm>

Differenzialdiagnose: Akrosyndromen

Achenbach-Syndrom (paroxysmales Fingerhämatom)

- Paroxysmale Hämatome in den Fingern
- Schmerzhaftes Episode mit anschliessend subkutanem Bluterguss (anhaltend)
- Rückläufig innerhalb von wenigen Tagen



<https://www.pcds.org.uk/>



<http://brownemblog.com/>

Differenzialdiagnose: Akrosyndromen

Blue-toe Phänomen

- Spontan aufgetretene, blaue oder violette Verfärbung einer oder mehrerer Zehen
- Schmerzhaft
- Initial durch Beinhochlagerung reversibel, im Verlauf anhaltend, Nekrose/Ulzeration möglich
- transiente, fokale Ischämie der Zehenendarterien und/oder Venen
- Verschiedene Ursachen: (Cholesterin)emboli, infektiös, Kroglobuline, Paraproteinämie, hämatologische Neoplasien etc.



<https://dermnetz.org/>



<https://www.consultant360.com/>

Differenzialdiagnose



Mechanic's hands, pitting scars und Calcinosis cutis an der Fingerspitze

Differenzialdiagnose



Erythem, puffy fingers bei einem Patienten mit Dermatomyositis

Raynaud-Syndrom – Differenzialdiagnose und Ätiologie

Ist es wirklich ein Raynaud-Syndrom ?

Ja

Welche Ursache hat das Raynaud-Syndrom?



pixastock.com - 60654738

Raynaud-Syndrom – sekundäre Ursachen

Table 1. Secondary causes of Raynaud's phenomenon. Reproduced from Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019;80:658–64.

Vascular (usually proximal large vessel disease, often unilateral symptoms)	Compressive (eg cervical rib) Obstructive: non-inflammatory (ie atherosclerosis); inflammatory vascular disease (eg thromboangiitis obliterans (Buerger's disease))
Occupational	Hand–arm-vibration syndrome (vibration white finger)
Autoimmune conditions	Systemic sclerosis Systemic lupus erythematosus Sjogren's syndrome Mixed connective tissue disease / overlap syndromes Undifferentiated connective tissue disease Idiopathic inflammatory myopathies
Drug-/chemical-related	Amphetamines Beta-blockers Bleomycin Cisplatin Clonidine Cyclosporine Interferons Methysergide Polyvinyl chloride
Conditions associated with increased plasma viscosity and reduced digital perfusion	Cryoglobulinaemia Cryofibrinogenaemia Paraproteinaemia Malignancy (including as a paraneoplastic phenomenon)
Other causes and associations	Carpal tunnel syndrome Frostbite Hypothyroidism

Haque, Hughes, Clinical Medicine 2020 Vol 20, No 6: 580–7

Raynaud-Screening Fragebogen – Beiblatt für Patientenaufgebot

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

1. Sind Ihre Finger ungewöhnlich empfindlich gegen Kälte?

Ja Nein

2. Verändern Ihre Finger die Farbe, wenn sie kalten Temperaturen oder Stress ausgesetzt sind?

Ja Nein

3. Werden Ihre Finger weiss, blau oder beides?

Ja Nein

4. Rauchen Sie?

Ja Nein

5. Konsumieren Sie Drogen (Kokain, Amphetamine)?

Ja Nein

6. Arbeiten Sie mit vibrierenden Geräten (Pickhammer, Bohrmaschine oder ähnliches)?

Ja Nein

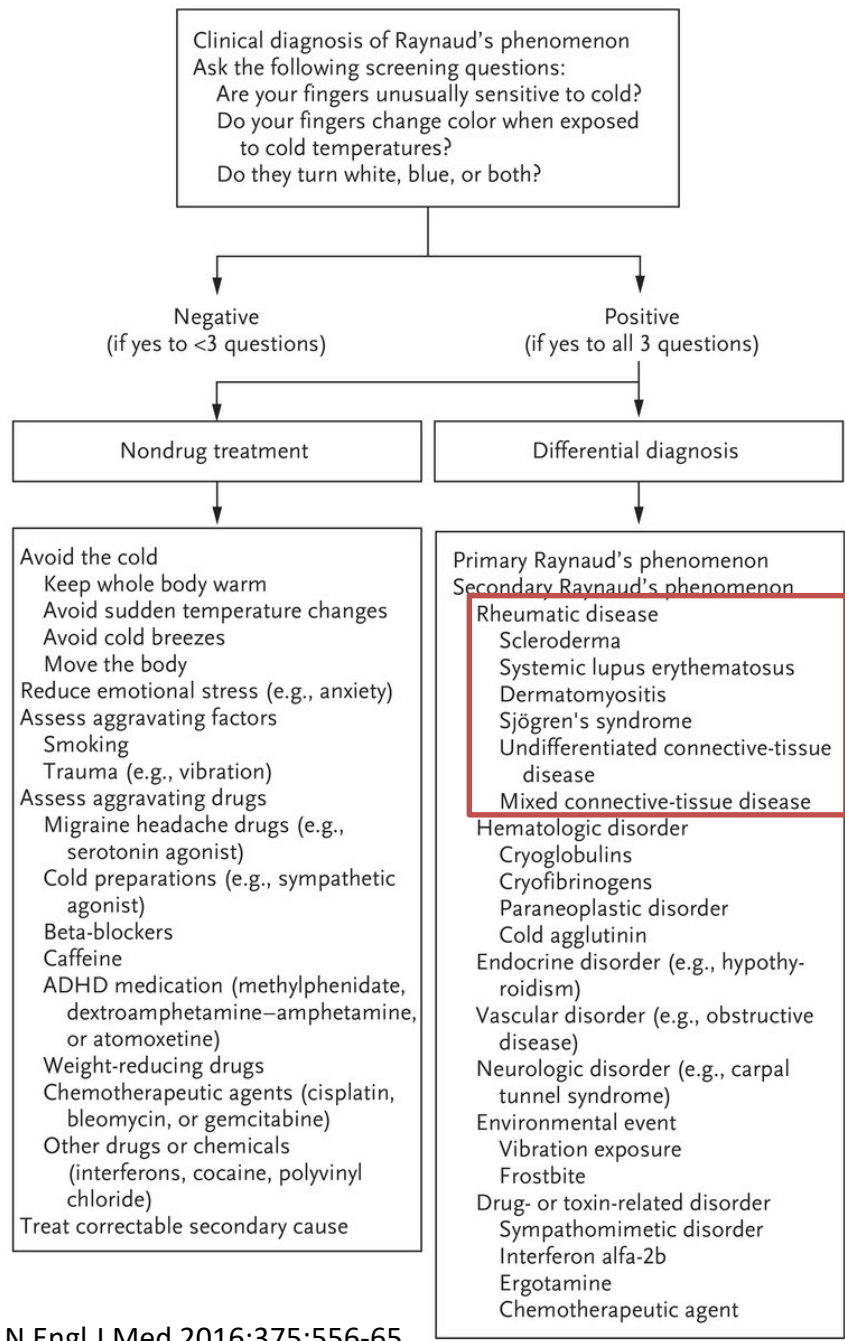
7. Sind sie auf Schwermetallen oder Chemikalien (insb. organische Lösungsmittel) exponiert worden?

Ja Nein

Bitte mitbringen (wenn vorhanden):

- eine aktuelle Medikationsliste inklusive Nahrungsergänzungsmittel, Hormontherapien und Salben, Cremes etc.
- ein Foto der Fingerverfärbungen (auf dem Handy z.B. ausreichend)

Beispiel:
Screening-Fragebogen
Raynaud-Sprechstunde USZ



N Engl J Med 2016;375:556-65.



EUSTAR Center 100, Bukarest <http://www.northcoastfootcareblog.com/raynauds-toes>

Das Raynaud-Syndrom – warum ist es wichtig ?

Erhöhter Leidensdruck

- **Symptomatik**
- **Einschränkungen im Alltag inkl. im Beruf**
- Wichtige Ursache für eingeschränkte Lebensqualität und Schmerzen
 - Wie definieren Patienten das Raynaud-Syndrom?
 - 1345 Teilnehmer / 45 Länder, 17% primär, 63% sekundär
 - Schmerzen häufiger erwähnt von Patienten mit primärem Raynaud
 - 25% eingeschränkte Lebensqualität
- Wichtige Ursache von Schmerzen und Morbidität in SSc

Murphy et al, Clinical Rheumatology volume 40, pages1611–1616 (2021)



Mögliche Assoziation mit einer relevanten Grunderkrankung („red flag“)

Agenda

1. Das Raynaud-Syndrom: Epidemiologie, Klinik, Pathogenese
2. Differenzialdiagnose und Ätiologie
3. Abklärung – wann und wie ?
4. Therapie
5. Follow-up
6. Zusammenfassung

Das Raynaud-Syndrom – Abklärung



Anamnese und klinische
Untersuchung

*Häufigkeit, Intensität, Dauer der Raynaud-Attacken,
Einschränkungen im Alltag? Komplikationen? Hinweise auf eine
Grunderkrankung? Andere Auslöser?*

Labor

*Blutbild, BSR, CRP, Kreatinin, CK, GPT, AP, TSH, Eiweisselektrophorese,
ANA, Rheumafaktor, Anti-CCP, C3c, C4, ANCA, ACE-Aktivität, sIL2-R,
Kryoglobuline, ggf. Urinstatus, Infektscreening*

Kapillarmikroskopie

Sklerodermie-Muster?

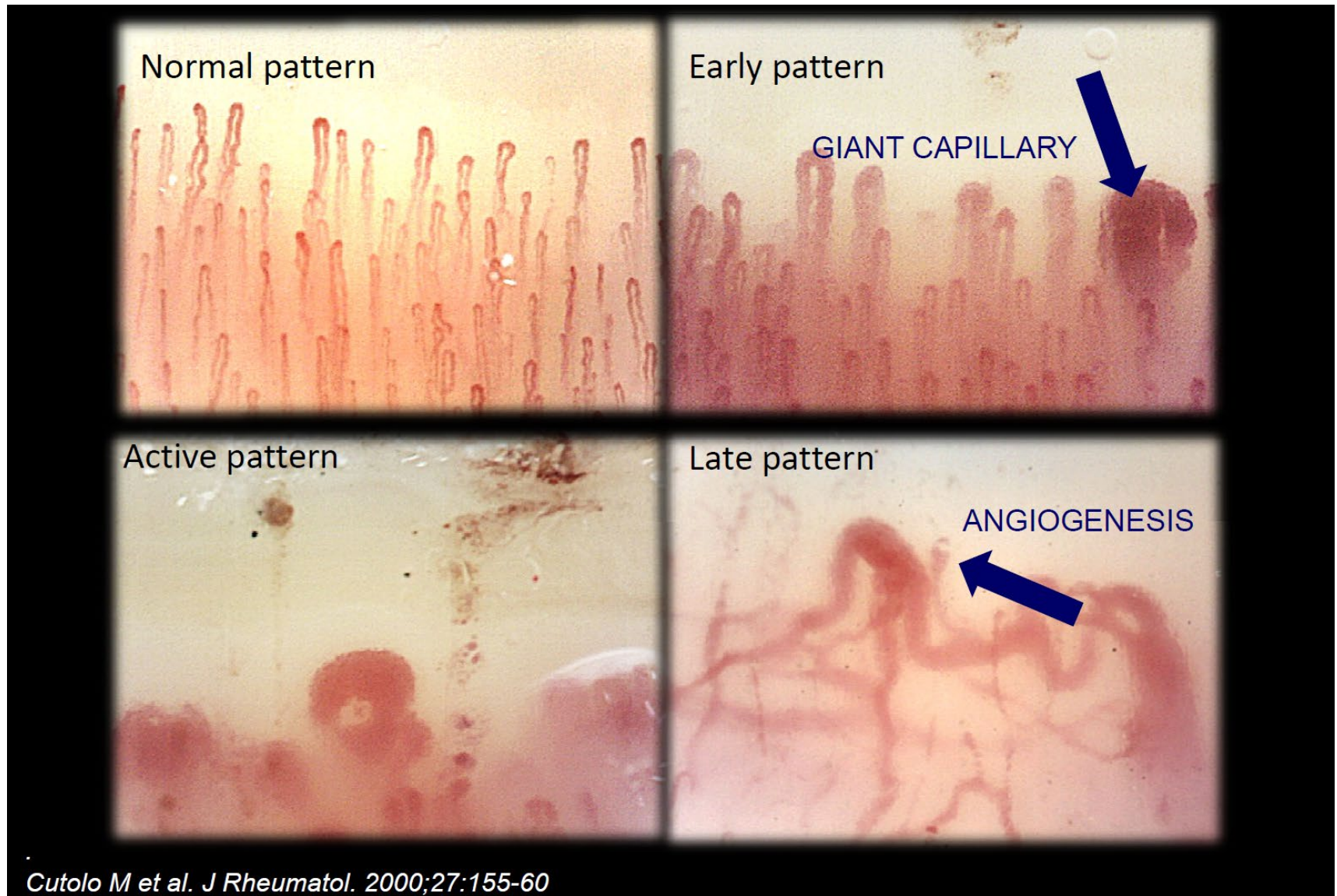
Weitere Abklärungen bei Vd.a. sekundärer Ursache: z.B. Organscreening, Neoplasiescreening, angiologische Untersuchung, hämatologische Untersuchung etc.

Videokapillarmikroskopie

- Nail videocapillaroscopy, x200: qualitative bzw. semi-quantitative Bewertung
- Risikofrei, angenehm für Patienten, kostengünstig
- relativ einfach, gute Reliabilität mit Erfahrung



Das Sklerodermie-Muster



Skleroderma-Spektrum

Dermato-/Polymyositis:

- Mikrohämmorrhagien
- erweiterte Kapillaren
- Büschelkapillaren

Paraneoplastische DM

Mischkollagenose, Undifferenzierte Kollagenose

Inflammatorische Myopathien: Jo1+ Rarefizierung

Overlap Syndrome mit Sklerodemie



Falvignetten - Erstzuweisung

- **Frau M., 58j., SSc-Diagnose seit 3j**

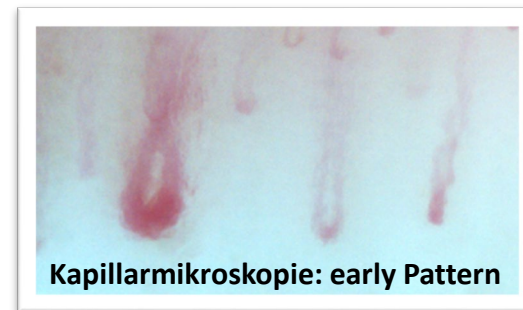
- Raynaud seit dem 30. Lebensjahr, zunehmend trotz Amlodipin 10mg/d
- Einschränkung im Beruf (Kochin)
- Periphere Hautfibrose, puffy fingers, keine Ulzera



- **Anti-Centromer-Ak.**
- Keine Organbeteiligung (normale CT Thorax, Echokardiographie, 6MGT, Lungenfunktion, Nierenfunktion)

- **Herr D., 39j., neu aufgetretenes Raynaud**

- Raynaud seit 2 Jahren, Erstabklärung
- Nikotinkonsum, ggl. Kokain
- Diskrete puffy fingers (Ehering passt nicht mehr)
- Übrigens Status unauffällig



- **Anti-Scl70-Ak.**
- Keine Organbeteiligung (normale CT Thorax, Echokardiographie, 6MGT, Lungenfunktion, Nierenfunktion)

Agenda

1. Das Raynaud-Syndrom: Epidemiologie, Klinik, Pathogenese
2. Differenzialdiagnose und Ätiologie
3. Abklärung – wann und wie ?
4. Therapie
5. Follow-up
6. Zusammenfassung

Das Raynaud-Syndrom – Therapie



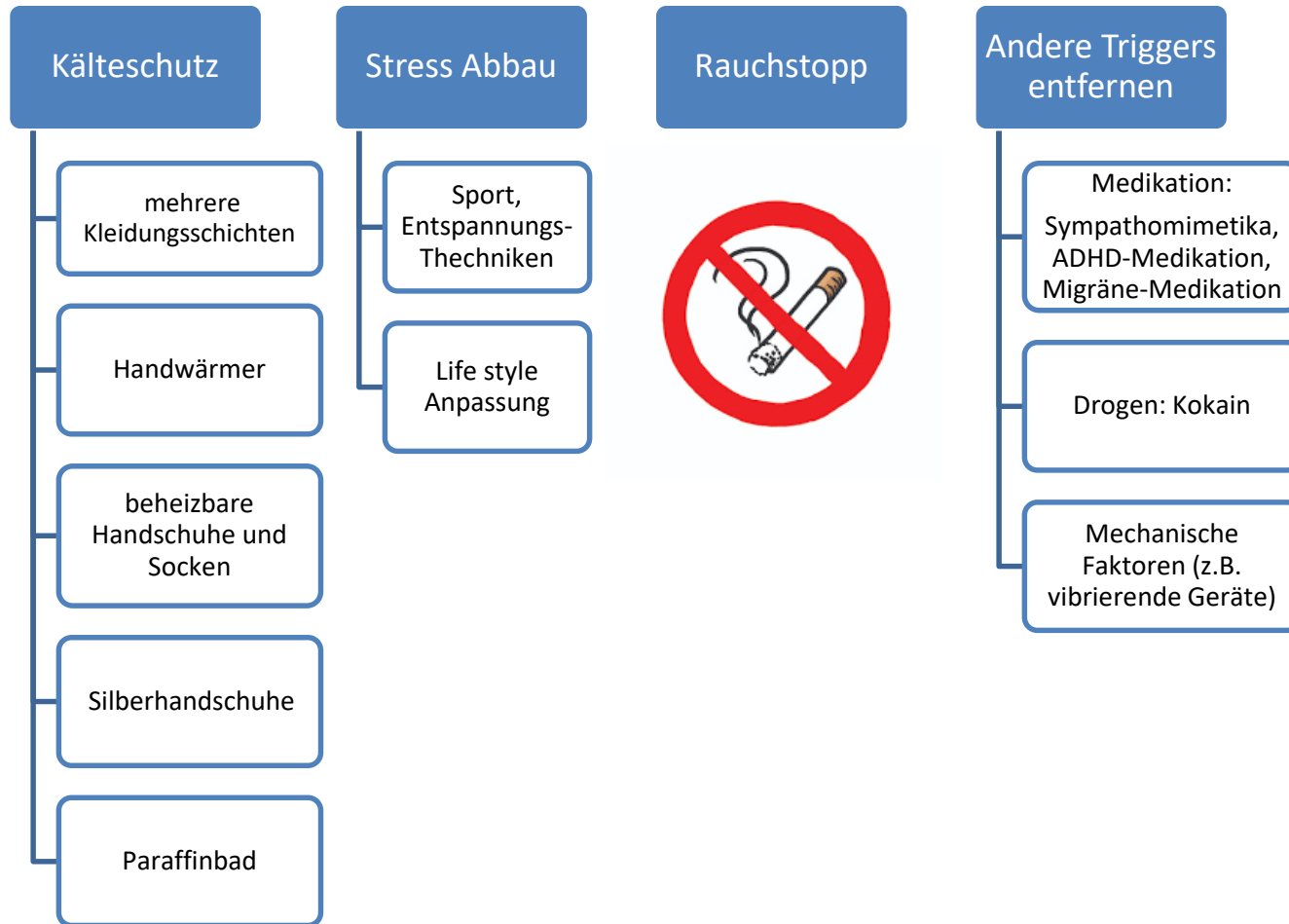
Ziele:

- Raynaud-Attacken vorbeugen oder Häufigkeit reduzieren
- Begleitsymptome reduzieren
- Lebensqualität und Funktion im Alltag verbessern
- Komplikationen vermeiden

Das Raynaud-Syndrom – Therapie



I. Non-medikamentöse Massnahmen



Kälteschutzberatung
(Ergotherapie)



Das Raynaud-Syndrom – Therapie



II. Medikation

- **Wann?**
 - Erhöhtem Leidensdruck ohne zureichendes Ansprechen auf physikalische/life-style Massnahmen
 - Komplikationen (kritische Ischämie, Ulzerationen)
- i.d.R. bei sekundärem Raynaud nötig
- Patientenaufklärung, Besprechung der verfügbaren Therapieoptionen
- Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypotonie) ?
- Komedikation?

Das Raynaud-Syndrom – Therapie



II. Medikation

I. Calciumhemmer

- Dihydropyridine (nifedipin, amlodipin)
- Abnahme der Frequenz und Intensität des RS

+ Fluoxetin, Aspirin cardio,
losartan

- Kleine Studien

II. PDE5-inhibitoren

- Sildenafil, Tadalafil (off-label)
- Kontraindiziert in Kombination mit Nitraten
- Abnahme der Frequenz, Intensität und Dauer des RS, Abheilung der Ulzera

III. Iloprost

- Refraktäres Raynaud-Syndrom
- Therapie der ersten Linie bei kritischer Ischämie, digitalen Ulzera (fördert die Abheilung)

IV. Bosentan

- Prävention der Ulzera-Rezidiven
- V.a. bei Patienten mit multiplen, rezidivierenden Ulzera

Nitroglyzerin Salbe topisch

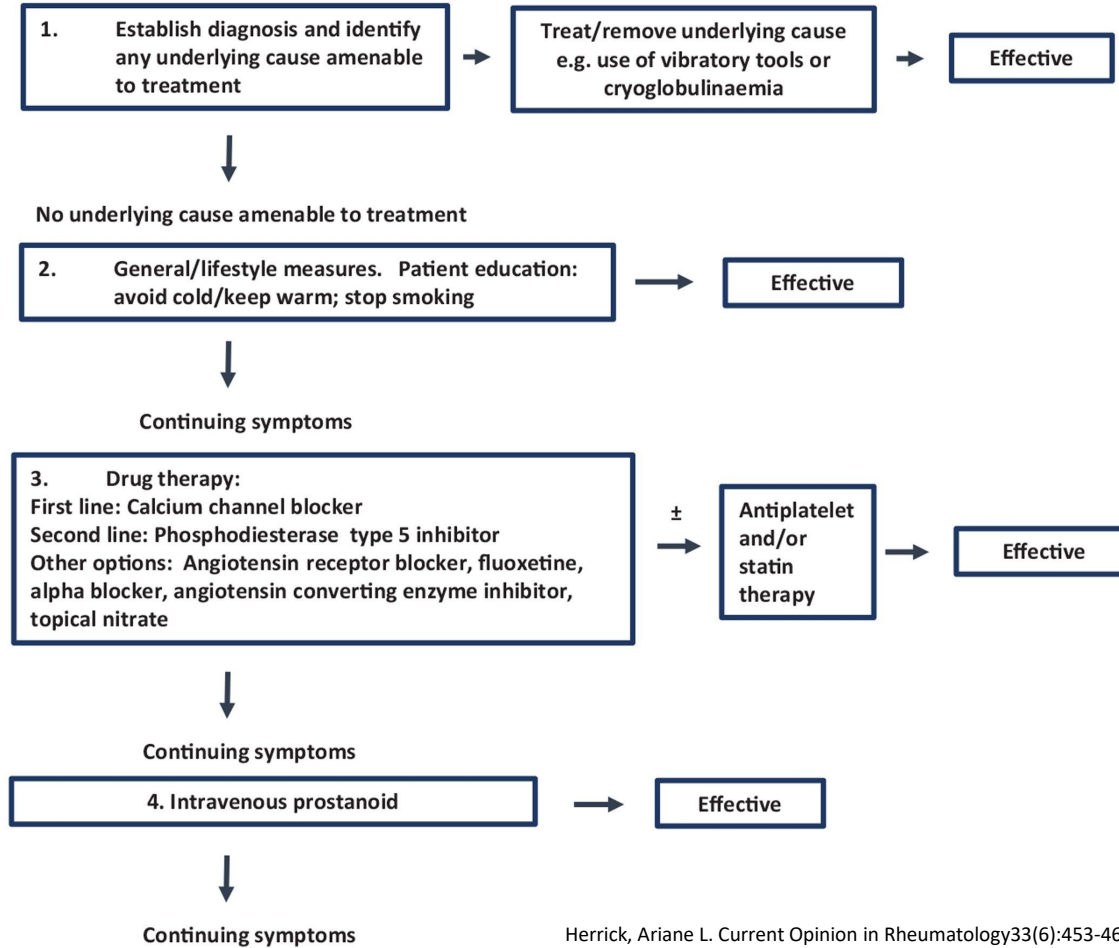
- Kontraindiziert in Kombination mit PDE5-inhibitoren

Das Raynaud-Syndrom – Therapie



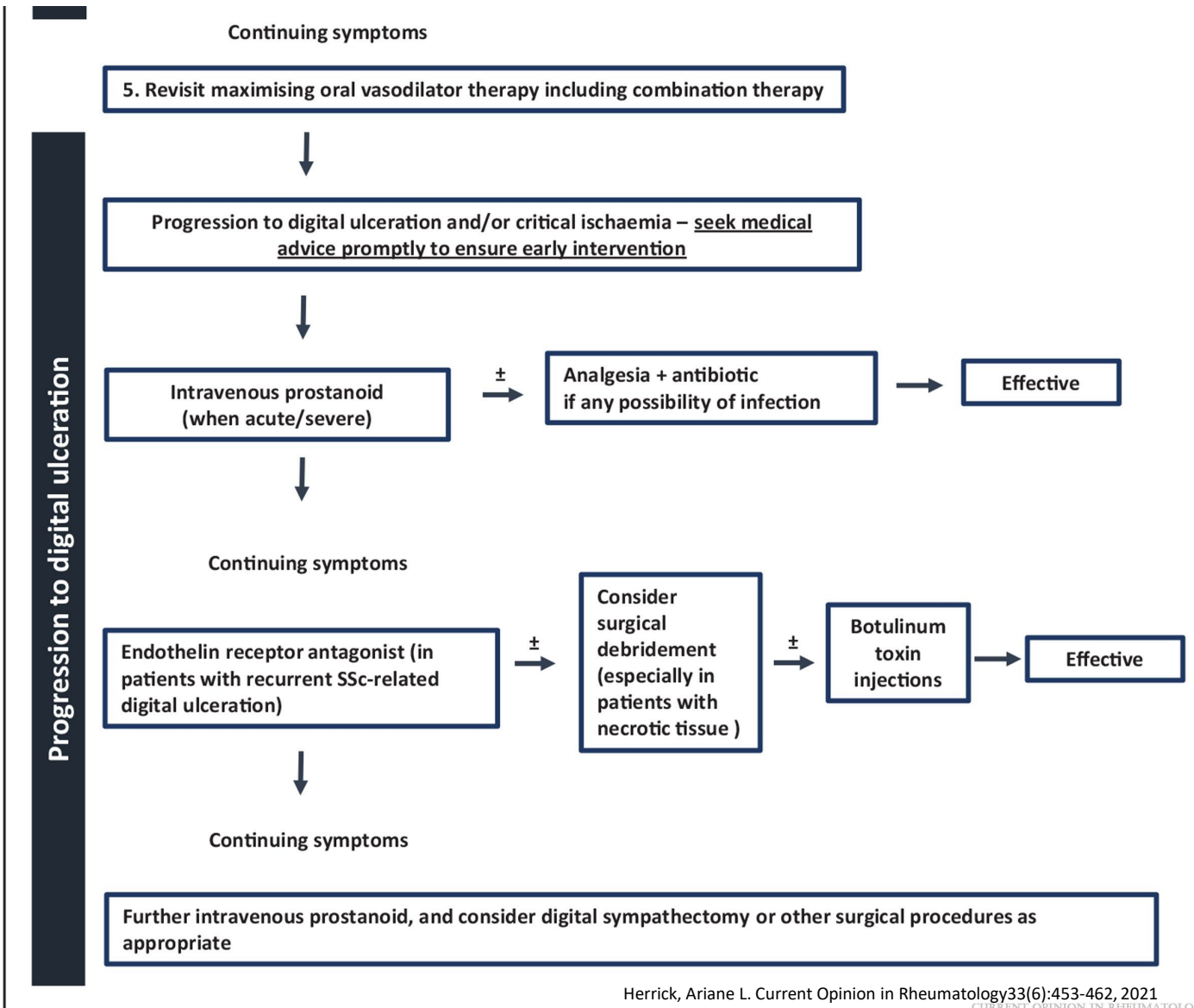
Management of Raynaud's phenomenon and digital ulceration

Uncomplicated Raynaud's phenomenon



Herrick, Ariane L. Current Opinion in Rheumatology 33(6):453-462, 2021

Das Raynaud-Syndrom – Therapie



Fallvignetten – Erstkonsultation - Therapie

Therapie

- **Frau M., 58j.**
(Raynaud, puffy fingers)
 - Fluoxetin 20mg/d in + Amlodipin 10mg/d
 - Ergotherapie (Kälteschutzinstruktion, Tipps für die Arbeit, Paraffinbad)
 - Manuelle Lymphdrainage (puffy fingers)
- **Herr D., 39j.**
(Raynaud)
 - Nifedipin retard 20mg 2x/d
 - Ergotherapie (Kälteschutzberatung)
 - Nikotinstopp, Kokain-Abstinenz

Jährliche Verlaufskontrollen mit Organscreening

Ggf. Zwischenkontrollen halbjährlich

Agenda

1. **Das Raynaud-Syndrom: Epidemiologie, Klinik, Pathogenese**
2. **Differenzialdiagnose und Ätiologie**
3. **Abklärung – wann und wie ?**
4. **Therapie**
5. **Follow-up**
6. **Zusammenfassung**

Prognose/Follow-up

- Primäres Raynaud:
 - benigne, gute Prognose, kein fixes follow-up nötig
- Sekundäres Raynaud:
 - Reguläre Verlaufskontrollen der Patienten zur Frühdiagnose falls Entwicklung einer Kollagenose/SSc, Therapieanpassung gemäss Leidensdruck
 - Jährliche Organscreening-Kontrollen bei Patienten mit Frühformen der systemischen Sklerose, ggf. 6 monatlich
 - Prognose abhängig von der zugrundeliegenden Pathologie

Von Raynaud-Syndrom bis zu SSc

Patienten mit Raynaud-Syndrom, N=586, prospektive Studie (3,197 person-years), 12.7% Entwicklung einer SSc

Predictors at first evaluation	No. of patients	Definite SSc outcome		
		At 5 years of followup	At 10 years of followup	At last followup
Normal findings on NCM and negative SSc-specific autoantibodies	446	6 (1.3)	7 (1.6)	8 (1.8)
SSc pattern on NCM and negative SSc-specific autoantibodies	31	7 (22.6)	7 (22.6)	8 (25.8)
Normal findings on NCM and positive SSc-specific autoantibodies	65	14 (21.5)	21 (32.3)	23 (35.4)
SSc pattern on NCM and positive SSc-specific autoantibodies†‡§	44	29 (65.9)	32 (72.7)	35 (79.5)
Total	586	56 (9.5)	67 (11.4)	74 (12.6)
<i>P</i>	–	<0.001	<0.001	<0.001

Risiko für SSc-Entwicklung:

- Pathologische KapMik: 5fach erhöht
- SSc-Ak.: 8fach erhöht
- **Pathologische KapMik + SSc-Ak.: 60fach erhöht (Se 89%, NPW 98%)**

Koenig et al. Arthritis Rheum. 2008 Dec;58(12):3902-12.

R. Dobrota | Raynaud-Syndrom | Rheuma-Workshop 14.09.23

Prä-SSc: Risikostratifizierung und Verlauf

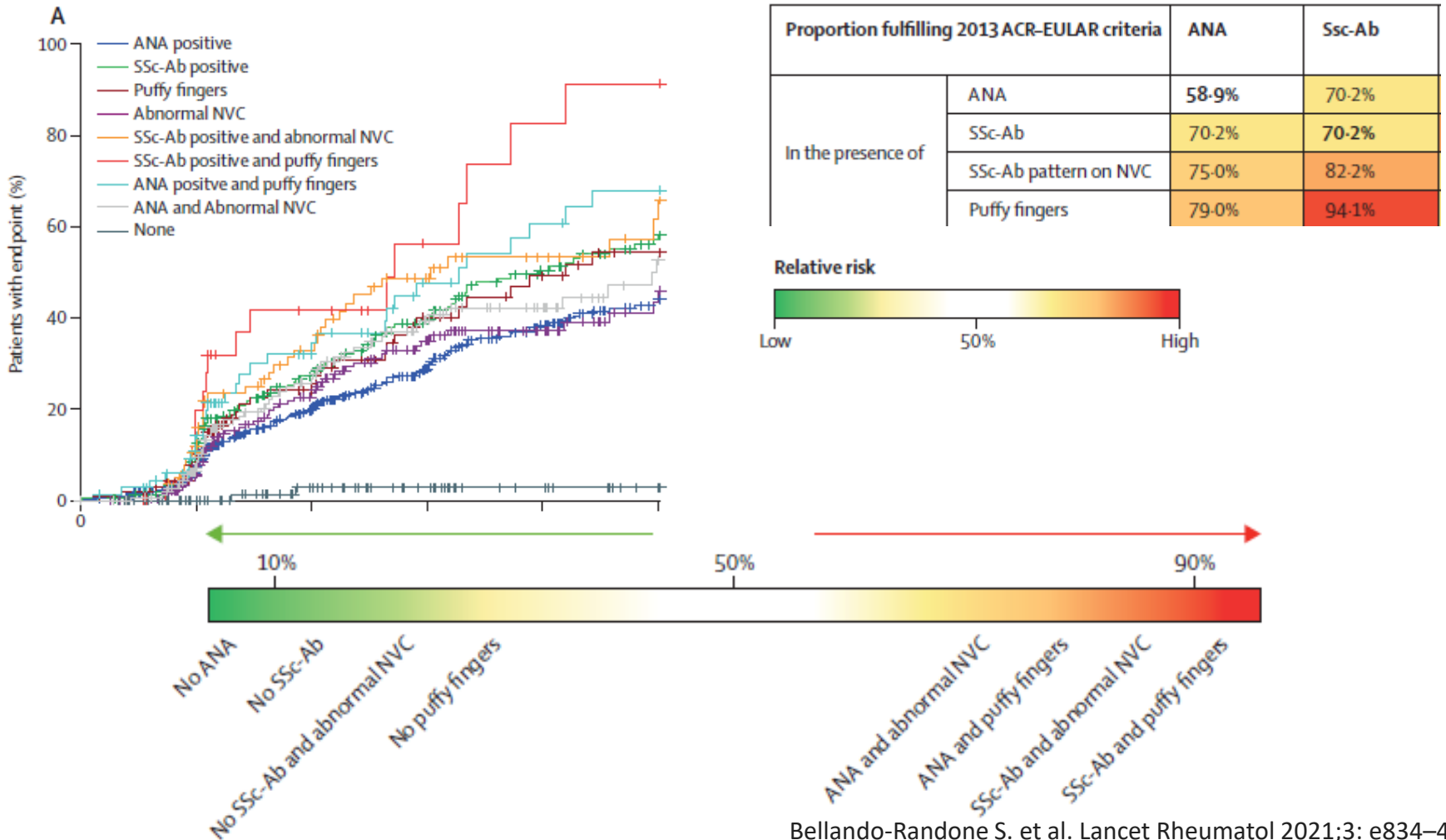
Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year analysis of the European Scleroderma Trial and Research group multicentre, longitudinal registry study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)

Silvia Bellando-Randone, Francesco Del Galdo*, Gemma Lepri, Tunde Minier, Dörte Huscher, Daniel E Furst, Yannick Allanore, Oliver Distler, László Czirják, Cosimo Bruni, Serena Guiducci, Jerome Avouac, Maurizio Cutolo, Vanessa Smith, Marco Matucci-Cerinic, Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis collaborators†*
Lancet Rheumatol 2021; 3: e834–43

- **VEDOSS Kohorte, 2010 – 2018, 764 Pat. mit Vedoss-Kriterien**
 - Zeit seit EM des RP: 4 (1.7 – 10) median (IQR)
 - 72% mind. 1 follow-up Visite, 46% mind. 5j follow-up
 - Puffy fingers und spezifische Ak. steigende Prevalenz bei FW
 - **Globale Progressionsrate zur SSc über 5j: 52.4%** (Erfüllung der 2013 ACR/EULAR Kriterien)

Prä-SSc: Risikostratifizierung und Verlauf

Proportion of patients with 5 years of complete follow-up or progressing to fulfil the 2013 ACR–EULAR criteria (n=254) according to the VEDOSS criteria at baseline



Bellando-Randone S. et al. Lancet Rheumatol 2021;3: e834–43.

Falvignetten - Verlaufskontrolle nach 12 Monaten

- **Frau M., 58j.**

- Raynaudattacken weiterhin sehr häufig
- Bei Raynaud-Anfälle Schmerzen und Taubheitsgefühl mit eingeschränkter Handfunktion während der Arbeit
- Ungünstige arbeitsbedingte Faktoren: Zeitdruck und Stress, Kontakt mit Kälte und Feuchtigkeit, oft Temperaturwechsel, Durchzug, Kühlschrank, Feinmotorik wichtig

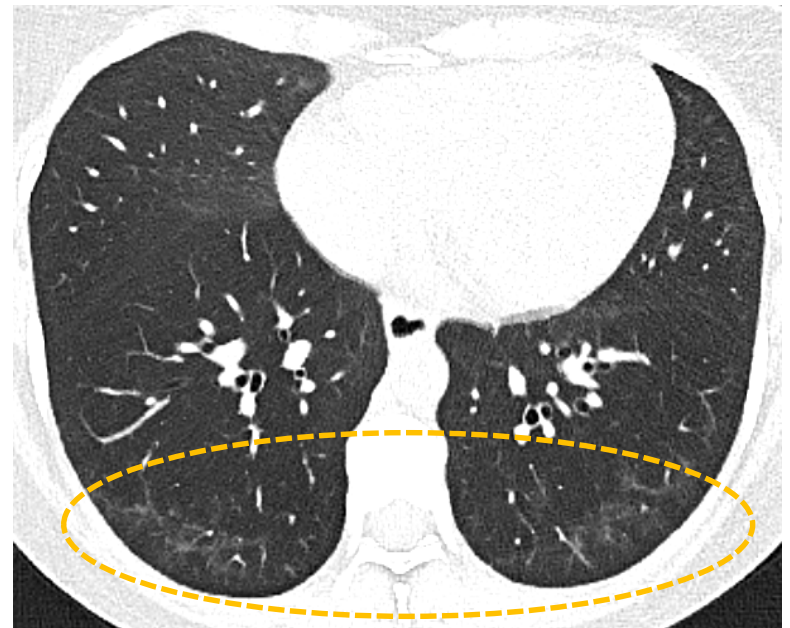
- Weiterhin keine Organbeteiligung

- Amlodipin und Fluoxetin weiter
- + Sildenafil 20mg initial 2x/d mit gewisser Besserung
- Im Verlauf Stellenwechsel (Führung, Koordination, weniger hands-on Arbeit)



Falvignetten - Verlaufskontrolle nach 12 Monaten

- **Herr D., 39j.**
 - Raynaud zunehmend, livide Fingerkuppen Dig. 3 bds.
 - Amlodipin nicht vertragen (Schwindel), gestoppt (keine Tx)
- Kritische Ischämie Dig. 3 bds. Ilomedin i.v. über 7d, anschliessend ASS und KoGu für Sildenafil
- Klinisch neu diffuse Hautfibrose (mRSS 10/51), interstitielle Lungenfibrose, Restriktion: MMF



Agenda

1. **Das Raynaud-Syndrom: Epidemiologie, Klinik, Pathogenese**
2. **Differenzialdiagnose und Ätiologie**
3. **Abklärung – wann und wie ?**
4. **Therapie**
5. **Follow-up**
6. **Zusammenfassung**

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Raynaud Syndrom ist häufig. Die primäre Form ist häufiger als die sekundäre Form.
- **Alle Patienten mit Vd.a. sekundärem Raynaudsyndrom oder mit neu aufgetretenem Raynaud im erwachsenem Alter unklarer Ursache sollten abgeklärt werden.**
 - Ca. 95% der Patienten mit systemischen Sklerose haben ein Raynaud-Syndrom, oft als Erstmanifestation.
- **Die Abklärung eines unklaren Raynaud-Syndroms ist komplex und sollte an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden.**
- **Das Raynaud-Syndrom verursacht für viele Betroffene einen erhöhten Leidensdruck, insbesondere (aber nicht ausschliesslich) in der sekundären Form.**

Management:

- Alle Raynaud-Betroffene können von einer Aufklärung und Instruktion über Verhaltensmassnahmen (Kälteschutz, vorbeugende Massnahmen) profitieren. Sozialen und beruflichen Faktoren sollten dabei auch berücksichtigt werden.
- Eine medikamentöse Therapie ist v.a. in der sekundären Form bei erhöhtem Leidensdruck oder ischämischen Komplikationen notwendig.
- Erhöhter Bedarf für mehrere Studien um eine standardisierte Therapiestrategie und ein treat-to-target approach zu ermöglichen.

Unser ambulantes SSc-Team



Carina Mihai



Rucsandra Dobrota



Muriel Elhai



**EULAR center of excellence
in Rheumatology research**



Oliver Distler



Mike Becker

Assistenzärzte

Spezialisiertes Pflegeteam

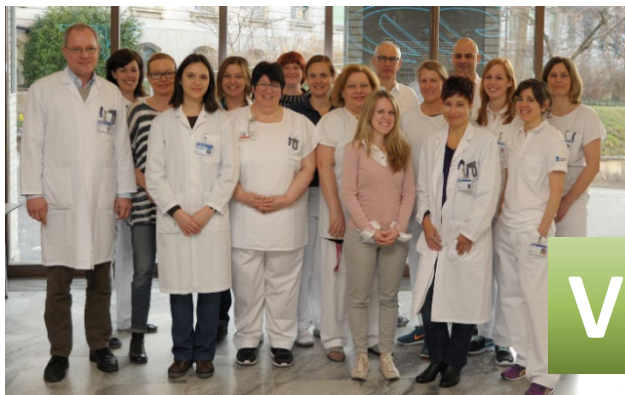
Ergotherapeuten

Physiotherapeuten

Sekretariat:

Sara Müller

Nicole Schneider



Vielen Dank!

Kontakt:

Rucsandra.Dobrota@usz.ch

Raynaud - Sprechstunde

**Systemische Sklerose -
Sprechstunde**

**Klinik für Rheumatologie
Rämistrasse 100, 8091 Zürich**

Referenzen (ausgewählt)

- Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3902-12.
- Klein-Weigel P, Sander O, Reinhold S, Nielitz J, Steindl J, Richter JG. Raynaud's phenomenon—a vascular acrosyndrome that requires long-term care. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 273–80.
- Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Aug;8(8):469-79.
- Ramahi A, Hughes M, Khanna D. Practical management of Raynaud's phenomenon - a primer for practicing physicians. *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Jul 1;34(4):235-244.
- Wigley M.W., Flahavan N.A., Raynaud's Phenomenon, *N Engl J Med* 2016;375:556-65.
- Michael Hughes, Dinesh Khanna, John D Pauling, Drug initiation and escalation strategies of vasodilator therapies for Raynaud's phenomenon: can we treat to target?, *Rheumatology*, Volume 59, Issue 3, March 2020, Pages 464–466.