

*AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
INNERE MEDIZIN I
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich*

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Evaluation eines deutschsprachigen Patienten-Fragebogens
zum Screening von Psoriasis-Patienten auf eine
Psoriasisarthritis für dermatologische Einrichtungen*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
René Meichner

2008

*AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
INNERE MEDIZIN I
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich*

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Evaluation eines deutschsprachigen Patienten-Fragebogens
zum Screening von Psoriasis-Patienten auf eine
Psoriasisarthritis für dermatologische Einrichtungen*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
René Meichner

2008

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Peter Härle
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Vogt
Datum der mündlichen Prüfung:	15. Dezember 2008

Gliederung

1 Einleitung	1
1.1 Vorwort	1
1.2 Hintergrund	1
1.2.1 Geschichte der Psoriasis	1
1.2.2 Geschichte der Psoriasis arthropathica (PsA)	2
1.3 Pathomechanismen der PsA	3
1.3.1 Überblick	3
1.3.2 Die genetische Komponente	4
1.3.3 Die zelluläre Komponente	5
1.3.3.1 Die T-Lymphozythen	5
1.3.3.2 Vaskuläre Veränderungen	6
1.3.3.3 Proinflammatorische Zytokine	7
1.3.4 Umweltfaktoren	7
1.3.4.1 Infektionen	7
1.3.4.2 Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)	8
1.3.4.3 Traumen	8
1.3.4.4 Stress	9
1.4 Epidemiologie der PsA	9
1.4.1 Die Inzidenz und Prävalenz der PsA	9
1.4.2 Weitergehende Beobachtungen zur PsA	11
1.5 PsA: Klinische Aspekte	11
1.5.1 Gelenkbeteiligungen	11
1.5.2 Muskuloskeletale Veränderungen	13
1.5.3 Haut- und Nagelmanifestationen	14
1.6 Untersuchungen bei PsA	15
1.6.1 Klinische Chemie	15
1.6.2 Bildgebung	16
1.7 Medikamentöse Therapie der PsA	18
1.7.1 Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSARs)	18

1.7.2 Kortikosteroide	19
1.7.3 Disease-modifying anti-rheumatic Drugs (DMARDs)	20
1.7.4 Biologika	23
1.7.5 Weitere Medikamente	25
1.8 Der Weg zur Diagnose – Definition geeigneter Kriterien.....	25
2 Material und Methoden	30
2.1 Fragestellung und Zielsetzung	30
2.2 Überlegungen zum erreichbaren Patientengut	31
2.3 Studiendesign	32
2.4 Patientenrekrutierung	32
2.5 Die Fragebögen	34
2.5.1 Der Fragebogen für den Patienten.....	34
2.5.2 Der Fragebogen für den behandelnden Arzt	34
2.6 Auswertung der Daten.....	37
3 Ergebnisse.....	38
3.1 Patientenkollektiv.....	38
3.2 Auswertung des Arztfragebogens	38
3.3 Auswertung des Patientenfragebogens.....	40
3.4 ROC-Analysen	41
3.4.1 Daten der dermatologisch untersuchten Studiengruppe.....	41
3.4.2 Daten der rheumatologisch untersuchten Kontrollgruppe.....	43
3.4.3 Vergleich zwischen PsA-positiven Patienten gemäß Kriterien nach V&E und Cut-Off-Wert ≥ 4 im Patientenfragebogen.....	46
4 Diskussion	47
5 Zusammenfassung	49
6 Danksagung	50
7 Bildquellenverzeichnis	51
8 Literaturverzeichnis.....	51

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Der frühen Diagnostik und Therapie von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen kommt eine besondere Bedeutung zu, da in der Frühphase der Entzündung ein besseres Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie sowie eine bessere Prognose der Erkrankung erreichbar ist. Dies konnte für die Therapie der rheumatoiden Arthritis bereits mehrfach gezeigt werden und könnte auch bei der Psoriasis Arthritis ein besseres Outcome für die Patienten bedeuten. Das Problem besteht jedoch darin, möglichst bald die richtige Diagnose zu stellen und den Patienten den richtigen Behandlungsmaßnahmen zuzuführen, bzw. eine rheumatologische Abklärung vorzunehmen. Im Zuge dieser Doktorarbeit wurde zum ersten Mal ein Patientenfragebogen zum Screening von Psoriasispatienten auf eine Arthritis entwickelt. Dieser soll in dermatologischen Praxen zur Anwendung kommen und dort von Psoriasispatienten allein ausgefüllt werden, um den Arzt nicht zusätzlich zeitlich zu belasten. Die Evaluation der initialen Psoriasisarthritis und deren Epidemiologie ist Gegenstand der SCAPI-Studie (SubClinical Arthritis in Psoriatic Individuals).

1.2 Hintergrund

1.2.1 Geschichte der Psoriasis¹

Bereits im alten Testament finden sich Hinweise auf die Schuppenflechte. So schreibt Gehazi, der Diener des Propheten Elisa, dass er aufgrund seiner Habgier als Strafe Gottes zum „Leprakranken“ geworden sei und dass ihn diese Krankheit „weiß wie Schnee“ werden ließ. Ebenso berichtet er, dass auch seine Nachkommen an dieser Krankheit leiden müssten, weshalb die Geschichtsforscher heute annehmen, dass die beschriebene Krankheit wohl eher die Schuppenflechte als die Lepra war. So gesehen wäre sie eine der am längsten bekannten Erkrankungen des Menschen. Auch bei Hippokrates' (460-370 v. Chr.) Beschreibungen von „schuppigen Hauterkrankungen“ handelt es sich am ehesten um die den heutigen Definitionen entsprechende Psoriasis. Der Begriff Psoriasis selbst wurde bereits von Herodot (480-425 v. Chr.) verwendet, jedoch gleichsam für Lepra als auch andere schuppige Hauterkrankungen. Aber nicht nur bei den Griechen weit vor Christi Geburt findet man den Begriff „Psoriasis“ in Beschreibungen von Hauterkrankungen; auch der Claudius Galenus (129-199 n. Chr.), ein bedeutender Arzt des römischen Reiches, verwendete ihn in seinen Aufzeichnungen. Hier ist jedoch davon auszugehen, dass Galenus aus heutiger Sicht eher ein Ekzem an Augen und Hoden

beschrieben hatte, als die typische Psoriasis. Die Verwechslung der Schuppenflechte mit der Lepra durchzieht die Geschichte weiter wie ein roter Faden und besonders im Mittelalter wurden viele Erkrankte aufgrund der weißen Abschuppungen immer noch wie Aussätzige behandelt und im schlimmsten Fall auf dem Scheiterhaufen verbrannt. So findet man z.B. in einem Lehrbuch von Giordano Mercuriale (1530-1606), einem zu dieser Zeit Spezialisten für Hautkrankheiten, noch keine Unterscheidung zwischen der Psoriasis- und der Leprasymptomatik. Erst im 19. Jahrhundert gab es genauere Forschungen zum heute bekannten Krankheitsbild. 1809 beschrieben die beiden Engländer Robert Willan (1715-1812) und Thomas Bateman (1778-1821) als erste das klinische Bild der Schuppenflechte, jedoch klassifizierten auch sie die Krankheit gemäß dem allgemeinen Denken als lepromatöse Erkrankung und gaben ihr die Namen Psora leprosa bzw. Lepra graecorum. Die erste Beschreibung der Psoriasis als eigenständige Hauterkrankung findet sich 1841 bei Ferdinand Ritter von Hebra (1816-1880), einem österreichischen Hautarzt und Begründer der Dermatologie. Hiermit war zum ersten Mal eine strikte Trennung zwischen Lepra, Scabies und der Schuppenflechte eingeführt worden. Die gut 30 Jahre vorher veröffentlichten Werke von Willan und Bateman bezeichnete von Hebra als „Erscheinungsformen“ im Sinne der von ihm beschriebenen Psoriasis. Weitere Abhandlungen zur Psoriasis fügten Heinrich Auspitz (1835-1886), ein Schüler von Hebra, und der Breslauer Dermatologe Heinrich Köbner (1838-1904) hinzu. Köbner hatte 1877 die Provokation psoriatischer Herde durch mechanische Reize wie z.B. Kratzen beschrieben. Auspitz beobachtete etwa zur gleichen Zeit die Blutung, die beim Abkratzen der Schuppen eines Psoriasisherdes bis zum „letzten Häutchen“ auftritt. Heute finden sich diese Phänomene unter den Namen ihrer Beschreiber in allen Dermatologiebüchern. 1903 schließlich finden sich erste Aufzählungen von „Erscheinungsformen“ der Psoriasis im „Atlas der Hautkrankheiten“ von Eduard Jacobi. Hier wurden neben den psoriatischen Nagelveränderungen auch die Plaque-Psoriasis und die Psoriasis guttata vorgestellt. Eine weitere Sonderformen, die Psoriasis pustulosa generalisata (heute: Psoriasis pustulosa Typ Zumbusch) wurde 1910 von Leo Ritter von Zumbusch (1874-1940) beschrieben. Es folgten 1917 und 1930 Beschreibungen der Psoriasis pustulosa palmoplantaris durch Königsbeck und Harold Wordsworth Barber (heute: Psoriasis pustulosa Typ Königsbeck-Barber).

1.2.2 Geschichte der Psoriasis arthropathica (PsA)

Die Erkenntnis, dass es bei der Schuppenflechte zwischen Haut- und Gelenkerkrankung einen Zusammenhang geben muss, ist ebenfalls älter als vermutet. Bereits 1674 finden sich im Tagebuch einer spanischen Persönlichkeit zu seiner Krankheitsgeschichte erste Beobachtungen von Abschuppungen und gleichzeitig schmerzenden Gelenken. Die erste Beschreibung als Krankheitsbild „Psoriasis arthropathica“ findet sich 1818 von Jean-Louis-Marc Alibert (1768-1837) und Pierre-Antoine-Ernest Bazin (1807-1878). Wobei beide unter Psoriasis, wie oben beschrieben, noch eine Sonderform der Lepra annahmen. Eine noch genauere Beschreibung findet sich 1888 bei Bourdillon².

Erst ab den 1950er Jahren werden systematische Studien zur Psoriasis Arthritis (PsA) durchgeführt. Einer der Pioniere auf diesem Gebiet war Wright, der als erster beschrieb, dass Patienten mit erosiver Arthritis und Psoriasis nur selten Rheumafaktor (RF) positiv sind³. Ebenso zeigte er, dass besonders die distalen interphalangealen Gelenke und die Sakroiliakalgelenke Prädilektionsgelenke darstellen. 1964 bezeichnete die American Rheumatism Association die Psoriasis arthropathica (PsA) sogar als eine eigenständige Erkrankung⁴.

1.3 Pathomechanismen der PsA

1.3.1 Überblick

Obwohl international bisher zahlreiche Untersuchungen zur Findung der genetischen Grundlage der Psoriasis (Ps) unternommen wurden, ist bis heute der genaue Zusammenhang zwischen einzelnen Genausprägungen und zellulären Veränderungen nicht geklärt. Bekannt ist, dass Patienten jeder Altersstufe an einer Ps erkranken können. Darüber hinaus zeigte sich bei positiver Familienanamnese auch eine Häufung und eine im Leben frühere Manifestation der Ps⁵. Leider gibt es, im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen, kein generell anerkanntes Tiermodell, so dass die meisten Erkenntnisse zu dieser Krankheit aus klinischen Studien und Beobachtungen sowie genetischen Untersuchungen von betroffenen Patienten gewonnen wurden.

T-Lymphozyten scheinen in der Pathogenese der psoriatischen Hautveränderungen von Bedeutung zu sein. Ihre wichtige Rolle im Pathomechanismus wurde 2003 in einer Studie der US Food and Drug Administration (FDA) bei der Untersuchung der Wirkstoffe Alefacept und Efalizumab nachgewiesen. Bei Alefacept handelt es sich um ein Fusionsprotein, das an den CD2-Rezeptor von T-Zellen bindet, Efalizumab ist ein Antikörper, der das Leukozytenfunktionsantigen-1 besetzt^{6 7}. Beide modulieren so die T-Zellenfunktion und bewirken eine rasche Veränderung der psoriatischen Abschuppungen. Neuere Studien von Victor und Gottlieb zeigten jedoch, dass ebenso Zytokine, wie der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), und andere inflammatorische Leukozyten eine wichtige Rolle spielen⁸. Daher ist nach heutigem Wissenstand die Ps nicht als Folge einer einzelnen veränderten Zelllinie oder eines einzelnen Zytokins zu sehen, sondern vielmehr als ein Wechselspiel zwischen einwandernden Leukozyten, Epithelzellen und einer Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren.

1.3.2 Die genetische Komponente

In den letzten Jahren wurden große Genanalysen von Familien durchgeführt, bei denen gehäuft Ps diagnostiziert wurde. Dabei stellte sich heraus, dass Veränderungen an mehreren, unterschiedlichen Genorten für die Ps prädisponierend sind. Teilweise sind die einzelnen Gene noch nicht identifiziert, jedoch scheint nach einer Studie von Rahman und Elder einer der wichtigsten Faktoren das Vorhandensein des Human leucocyte antigen (HLA)-Cw*0602⁹ zu sein. Es wurde nur in etwa 10 Prozent der gesunden nordeuropäischen Bevölkerung gefunden; fast jeder zweite Ps-Patient konnte aber positiv darauf getestet werden. Desweiteren konnten unter anderem die Genorte 1q21, 3q21, 4q, 7p, 8, 11, 16q, 17q und 20p mit der Ps in Verbindung gebracht werden¹⁰. Chromosom 17q wurde in diesen Studien weiterführend untersucht. Hierbei fanden sich mehrere Areale, die unabhängig voneinander, eine Prädisposition für eine Ps darstellen.

Noch genauer handelt es sich hierbei um die Gene SLC9A3R1 (bildet ein Gerüstprotein, das die Plasmamembranproteine mit dem Actinzytoskelett in polarisierenden Epithelzellen verbindet^{11 12 13}) und NAT9 im ersten Areal und das Gen RAPTOR im zweiten Areal¹⁴. SLC9A3R1 findet sich auch in T-Zellen und ist dort wahrscheinlich für die Ausbildung der Immunbindungsstellen verantwortlich¹⁵. Hierdurch kann es dazu kommen, dass ein Antigen länger als normal am T-Zell-Rezeptor präsentiert wird und so zu einer verlängerten Entzündungsreaktion führt.

Ebenso wird diskutiert, ob nicht der Verlust des RUNX1, welches am 3'-Ende beider erstgenannten Gene zu finden ist¹⁶ eine Ps begünstigende Variante darstellt. RUNX1 ist ein Transkriptionsfaktor, der eine wichtige Rolle bei der Reifung haematopoetischer Zellen spielt. Hinweise gibt es, dass dieser Transkriptionsfaktor im Knochenmark und im Thymus vorhanden ist. Zudem könnte er innerhalb der Synovia bzw. bei Keratinozyten der Haut dazu dienen, deren Antwort auf einen Stimulus des Immunsystems zu beeinflussen^{17 18}. Letztendlich ist allerdings unklar, was genau der Verlust des RUNX1 für die Pathogenese der Ps bedeutet, zumal diese Variante in der Bevölkerung recht häufig ist, aber nicht jeder Träger automatisch eine Ps entwickelt. Nachgewiesen wurde bisher nur, dass der Verlust des RUNX1 für andere Autoimmunerkrankungen, wie z.B. beim systemischen Lupus erythematosus¹⁹ oder bei der rheumatoiden Arthritis von Bedeutung ist.

Das oben genannte RAPTOR Gen findet sich auf dem Chromosom 17q25 und wurde bei Studien von Familien mit mehreren Ps-Fällen zum ersten mal entdeckt²⁰. Ebenso zeigte sich, dass einige der betroffenen Patienten mit diesem Gen auch in jungen Jahren bereits eine PsA entwickelten, weswegen angenommen wird, dass RAPTOR sowohl ein prädisponierender Faktor für Ps als auch für PsA ist. RAPTOR selbst bindet an den mTOR-Rezeptor (target of rapamycin) und reguliert über diesen die T-Zellfunktion und deren Reifung. mTOR wiederum ist ein Teil einer Zytokin getriggerten Proteinkinase, welches über eine Kaskade zur Phosphorylierung des (eIF)-4E Bindungsproteins führt.

Hierdurch kommt es zum Fortschreiten des Zellzyklus aus der G1-Phase bei aktivierten T-Lymphozyten²¹. Dies erklärt auch die immunsuppressive Wirkungsweise von Rapamycin, welches ebenfalls an mTOR bindet und dort dessen Funktion blockiert²².

Karason entdeckte bei Genomuntersuchungen im Jahr 2003, dass ein weiteres Gen auf Chromosom 16q prädisponierend für das Auftreten einer PsA sein könnte²³. Eine weitere Studie an einer neufundländischen PsA-Patientengruppe zeigte, dass Variationen in CARD15 auf ebenfalls Chromosom 16q für PsA prädisponierten, da man diese in 28% aller Patienten, jedoch nur in 12% der Kontrollgruppe fand²⁴.

Speziell im Hinblick auf die PsA gab es einige weiterführende Studien. So wurden HLA (Humanes Leukozyten Antigen) Klasse 1 Allele untersucht und ein Zusammenhang mit dem HLA-B13, -B17 und Cw6 gefunden²⁵. Da man, wie oben beschrieben, aber das Allel Cw*0602 auch bei Patienten mit ausschließlich Ps fand, wurden weitere Studien unternommen, die sowohl die Verknüpfung von HLA Klasse 1 mit Ps allein, sowie mit PsA und im Vergleich zur Kontrollpopulation, zeigen sollten. Einige Studien ergaben dabei, dass HLA-Merkmale weit weniger Effekt auf die PsA als auf die Ps hatten^{26 27}, wohin andere HLA-B27 und -B7 eindeutig mit PsA unabhängig vom Vorliegen einer Ps in Verbindung gebracht werden konnten²⁸. Gonzales veröffentlichte 2002 eine Studie, die das Major Histocompatibility complex I (MHC I) Chain Related Gen A (MICA) auf sein Vorkommen sowohl bei Ps, als auch bei PsA-Patienten, im Vergleich zu Gesunden untersuchte²⁹. Er zeigte, dass ein Polymorphismus (MICA-A9) korrespondierend zum Allel MICA-002 nur bei PsA vorkam wohingegen er den Cw*0602 Polymorphismus bei beiden Patientenklientels fand. Deshalb nahm er an, dass dies eine wesentliche Ursache für die Entstehung der PsA sein könnte.

Zusammenfassend finden sich, abgesehen von MICA, keine weiteren Genveränderungen, die im speziellen nur für die Entstehung der PsA verantwortlich gemacht werden. Alle anderen Varianten finden sich sowohl bei der Ps, als auch bei der PsA.

1.3.3 Die zellulären Komponenten

1.3.3.1 Die T-Lymphozyten

T-Zellen und proinflammatorische Zytokine spielen sowohl bei der Pathogenese der Psoriasis als auch bei der Entstehung einer PsA eine wichtige Rolle. Dies zeigten sowohl Untersuchungen von T-Zellen aus schuppenden Herden einer Ps und bei PsA betroffenen Gelenken, als auch diverse Behandlungskonzepte, die einerseits auf die T-Zell-Funktion wirken, andererseits die Zytokinwirkung

modulieren (vgl. 1.3.1.). 2001 veröffentlichten Costello und Kollegen Studienergebnisse, die zeigten, dass besonders CD8+ T-Zell-Klone – neben einigen wenigen CD4+-T-Zellen - in der Synovialflüssigkeit PsA-betroffener Gelenke, wahrscheinlich in einer autoantigen vermittelten Reaktion, zunahmen. Allerdings konnten sie die genauen Autoantigene nicht identifizieren³⁰. Zudem führten sie einen Vergleich der CD8+ Zellzahlen in der Synovialflüssigkeit von RA und PsA Patienten durch und fanden, dass speziell bei PsA diese Zellreihe dominierend auftritt³¹. Die Mehrheit dieser CD8+ Zellen exprimierten die Antigene CD45RO und HLA-DR. Eine weitere Studie von Tassiulas und Kollegen zeigte die Ähnlichkeit zwischen diesen T-Zell-Klonen sowohl bei Ps als auch bei PsA³². Papp und Kollegen wiesen 2001 nach, dass Efalizumab, ein IgG Antikörper gegen die α -Untereinheit des Lymphozytenfunktionsantigens (LFA)-1, durch die Bindung die Interaktion von LFA-1 mit den interzellulären Adhäsionsmolekülen 1,2 und 3 blockiert. Daraus ergab sich in zwei doppel-blind Studien eine signifikante Besserung der Ps-Symptomatik. Als Ursachen hierfür wurden einerseits die Blockierung der Bindung von T-Zellen an Endothelzellen, andererseits die Verhinderung der Migration von T-Zellen aus der Zirkulation in die Dermis und zuletzt die fehlende Aktivierung der T-Zellen beschrieben³³. Ellis und Krueger untersuchten ebenfalls 2001 die Wirkung eines menschlichen Fusionsproteins, Alefacept, auf die PsA. Alefacept besteht aus dem extrazellulären Anteil von LFA-3 und mehreren konstanten Teilen der schweren Ketten von IgG1 und bindet an CD2-Rezeptoren von T-Zellen. Dieser Rezeptor wird besonders auf T-Gedächtniszellen (CD45Ro+) gefunden. Der IgG-Anteil des Fusionsproteins führt durch Wechselwirkungen mit dem Fc γ RIII und Komplement zur selektiven Apoptose von T-Zellen. Beide Mechanismen zusammen bewirken bei Ps und PsA Patienten eine Regression von abschuppenden Herden bzw. führen auch zu einer Besserung der Synovitis³⁴. Dies führte zu der Annahme, dass T-Zellen, insbesondere T-Gedächtniszellen, im Pathomechanismus der Ps und PsA eine wichtige Rolle spielen. Dieser Gedanke wurde in einer Studie von Daikeler und Kollegen. an knochenmarkstransplantierten Patienten weiter verfolgt. Es zeigte sich, dass an PsA vorerkrankte Patienten nach der Transplantation teilweise eine komplette Hautremission aufwiesen³⁵.

1.3.3.2 Vaskuläre Veränderungen

Die bei PsA gefundenen Veränderungen an den Gefäßen in entzündeter Synovialmembran und in abschuppenden Hautbereichen zeigen eine andere Morphologie als bei der Rheumatoiden Arthritis. Bei PsA finden sich – im Gegensatz zur RA – nur sehr wenige hyperplastische und hypertrophierte Synoviozyten. Gleichzeitig sind die Zellwände der Kapillaren und der kleinen Arterien umschrieben verdickt und es finden sich perivaskuläre Infiltrate³⁶. Bereits 1999 zeigten Reece und Kollegen. diese Veränderungen im Detail in einer Arthroskopie-Studie. So wurden bei 73% der PsA-Patienten und Patienten mit reaktiver Arthritis überwiegend gewundene und verzweigte Gefäße gefunden, wohingegen bei 89% der RA-Patienten geradlinig verlaufende und dendritische Gefäßverläufe gezeigt werden konnten. Diese spezifischen Veränderungsmuster bei der PsA im Vergleich zur RA könnten

ein Anhalt dafür sein, dass verschiedene Faktoren in der Pathogenese beider Krankheiten eine Rolle spielen³⁷. So wurden in psoriatisch veränderten Hautbereichen TNF- α , TGF- β , VEGF und PDGF nachgewiesen³⁸. Diese Faktoren könnten zu den Veränderungen an den Gefäßwänden führen, die wiederum die oben erwähnte Migration der T-Lymphozyten durch sie hindurch begünstigen. Auch Fearon und Kollegen nahmen diese Gefäßveränderungen und die hohe Konzentration der erwähnten Faktoren als ursächlich für den Beginn der Entzündungsreaktionen sowohl in der Haut als auch in den Gelenken an³⁹.

1.3.3.3 Proinflammatorische Zytokine

Einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1 in psoriatischen Hautbereichen und der entzündlichen Synovialmembran zeigten bereits mehrere Studien^{40,41}. Nähere Untersuchungen an Synovialmembranpräparaten von PsA, RA und Osteoarthritis-Patienten zeigten, dass TNF- α , IL-1, IL-15 und IL-10 sowohl in der Synovialmembran als auch in der Haut bei PsA in erheblich höherer Konzentration auftreten als bei Osteoarthritis. Der Unterschied zwischen RA und PsA liegt in der Quantität von TNF- α , IL-1 und IL-15. Bei PsA finden sich die genannten Faktoren in geringerer Konzentration als bei RA⁴². Dieselbe Studie zeigte auch, dass NF κ B, reguliert durch proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α , ebenfalls in den Synovialbiopsien bei PsA weniger erhöht ist als bei RA. Die Ursache hierfür könnte in einer unterschiedlichen Zellkomposition, im Besonderen der Makrophagen, liegen. In wie weit dieser Unterschied jedoch von klinischer Relevanz ist, bleibt unklar⁴³. Beide Erkrankungen, sowohl die PsA, als auch die RA sprechen hervorragend auf eine anti-TNF Therapie an⁴⁴.

1.3.4 Umweltfaktoren

1.3.4.1 Infektionen

Möglicherweise spielen Infektionen eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer PsA. Zum einen finden sie sich häufig bei anderen seronegativen Formen von Arthropathien und zum anderen wird die Psoriasis guttata mit einem Streptokokkeninfekt der oberen Luftwege in Verbindung gebracht. So fanden sich im Blut von 7 aus 19 PsA Patienten, 16S rRNA der Streptokokken Gruppe A. Ebenso konnten bei 2 Patienten aus der gleichen Gruppe 16S rRNA von Streptokokken der Gruppe B nachgewiesen werden⁴⁵. Bei einem Patienten wurde zudem rRNA in der Synovialflüssigkeit eines betroffenen Gelenkes gefunden. Im Gegensatz dazu fand sich in einer Kontrolle an 17 Patienten mit rheumatoider Arthritis keine streptokokkenspezifische rRNA⁴⁶. Daher gingen 1999 Wang und Vasey davon aus, dass eine Infektion eine wichtige Rolle in der Entstehung der PsA spielt. Jedoch konnten sie in weiteren Untersuchungen Bakterien und deren Antigene nur in sehr wenigen betroffenen Gelenken bei PsA Patienten nachweisen. Ein Jahr später zeigten Thomsson und Hoffmann, dass

synoviale T-Lymphozyten egal bei welcher Grunderkrankung (RA, PsA oder Osteoarthritis) auf ein Streptokokkenantigen immer ähnlich reagierten. So bleibt letztendlich unklar, ob Streptokokkenantigene wirklich eine PsA auslösen, oder ob aufgrund einer verminderten Hautbarrierefunktion bei Psoriasis, Streptokokken einwandern und reaktiv zu einer Arthritis führen.

1.3.4.2 Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

Im Jahr 2000 erschien eine Studie, die den Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem human immunodeficiency virus (HIV) und der Erkrankung an Ps und PsA untersuchte. Dabei konnte an einer Population in Zambia bei 94% aller Ps- und PsA-Patienten eine Infektion mit HIV nachgewiesen werden. Im Vergleich fand sich bei der Kontrollpopulation eine HIV-Infektionsrate von 30%⁴⁷. Möglicherweise ist somit auch eine virale Beeinflussung der PsA zu diskutieren, jedoch fehlt bis jetzt der Nachweis, in wie weit eine HIV-Infektion durch eine Immundepression eine Infektion mit anderen Bakterien oder Viren begünstigt, welche schließlich erst die PsA auslösen. Ebenso ist es möglich, dass das Ungleichgewicht zwischen CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten eine PsA begünstigt.

1.3.4.3 Traumen

Das Köbner Phänomen, eine durch Hautirritation bedingte Entstehung von psoriatischen Herden bei Ps-Patienten, wurde 1992 in einer Fall-Kontrollstudie näher untersucht⁴⁸. So fanden sich bei 9% von PsA-Patienten akute Verletzungen vor dem Auftreten der ersten Symptome, eine weitere Studie zeigte dass bei 8% der PsA-Patienten innerhalb von 3 Monaten vor den ersten PsA-Symptomen ein Trauma stattgefunden hatte, wohingegen bei einer Vergleichsuntersuchung mit RA-Patienten nur in 2% ein Trauma oder eine Verletzung gefunden werden konnte⁴⁹. Jedoch konnte außer in diesen beiden Studien fast nie ein direkter Zusammenhang zwischen einem Trauma und dem Ausbruch einer PsA beobachtet werden. Eine andere Theorie wird von McGonagle vertreten⁵⁰. Er postulierte 2001, dass immer wiederkehrender biomechanischer Stress zu Mikrotraumen im Gewebe führt, welche eine Aktivierung von Stressgenen mit Vermehrung der Zelladhäsionsmoleküle im Gelenk zur Folge haben. Sowohl Heilungs- als auch Entzündungsprozesse werden über das IL-1, TNF und andere Faktoren gesteuert. Daher hält McGonagle es für möglich, dass bei Patienten mit einer Veranlagung, z.B. als Träger der HLA-B27-Variante, eine gesteigerte Hochregulierung von proinflammatorischen Inreleukinen, als Ursache für ein Überwiegen von proinflammatorischen Prozessen vorliegt.

1.3.4.4 Stress

Es wird angenommen, dass Patienten mit psychischem und physischem Stress häufiger an PsA erkranken als andere⁵¹. Obwohl Fortune 1997 in einer Studie diesen Zusammenhang ebenfalls beschrieb und näher untersuchte, ist der genaue Pathomechanismus unbekannt⁵². 2001 zeigten Fearon and Veale⁵³, dass möglicherweise eine Freisetzung bestimmter Neuropeptide hierbei eine wichtige Rolle spielen könnte.

1.4 Epidemiologie der PsA

1.4.1 Inzidenz und Prävalenz der PsA

Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass Psoriasis häufiger bei Patienten mit einer Arthritis auftritt. Jedoch konnte auch der umgekehrte Fall wissenschaftlich gesichert werden. So entwickelten Patienten mit einer bestehenden Psoriasis häufiger Arthritissymptomaten als eine nicht Psoriasis erkrankte Vergleichspopulation.

Studie von	Veröffentlicht	Polyarthrititis bei Psoriasis	Polyarthrititis bei Kontrollen
Leczinsky ⁵⁴	1948	6,8%	0,7%
Hellgren ⁵⁵	1969	9%	2,3%
Van Romunde und Kollegen. ⁵⁶	1984	5%	2,2%

Ebenso zeigte eine Studie von Dawson und Tyson⁵⁷, dass 2,6% der Patienten mit einer entzündlichen Gelenkserkrankung auch eine Psoriasis aufwiesen, wohingegen bei nur 0,3% der als Kontrolle herangezogenen Patienten mit Osteoarthritis eine Psoriasis gefunden werden konnte. Neben der oben in der Tabelle erwähnten Studie konnte Hellgren des weiteren zeigen, dass Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis in 4,5% der Fälle ebenfalls eine Psoriasis aufwiesen, wohingegen die Kontrolle nur 2,7% erbrachte. Nimmt man das Auftreten von Rheumafaktoren als weiteres Kriterium hinzu, so ist die Verknüpfung zwischen Rheumafaktor negativen Arthritiden und einer Psoriasis am häufigsten (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Erhöhte Prävalenz für eine Psoriasis bei Patienten mit für RF-negativen Athropathien (nicht berücksichtigt ist der anti-CCP-AK)				
Autor	Veröffentlicht	Ps in Kontrollen	Seropositive Polyarthrit	Seronegative Polyarthrit
Baker ⁵⁸	1966	1,5%	1,2%	20,2%
Mongan and Atwater ⁵⁹	1968		2,8%	12,5%
Harrison und Kollegen. ⁶⁰	1997		1,7%	5,6%

Weiterhin findet sich in der in Tabelle 1 erwähnten Studie von Hellgren eine RA bei etwa 9% der Ps Patienten, wohingegen nur 2,3% der Kontrollpopulation an einer RA erkrankt waren. Ebenso verhalten sich die Zahlen bei Leczinsky: hier waren 6,8% der Ps Patienten von einer Arthritis betroffen, die Kontrolle zeigte nur 0,7%.

Zudem finden sich in klinischen Beobachtungen von Scarpa und Kollegen.⁶¹ und Little und Kollegen.⁶² Prävalenzen in Höhe von etwa 30-35% für das Auftreten von entzündlichen Gelenkserkrankungen bei Psoriasispatienten. In einer aktuellen Studie von Sadek und Abdel-Nasser aus dem Jahr 2007 wurde sogar eine Prävalenzrate einer peripheren oder axialen Beteiligung bei Patienten mit Ps von über 70% festgestellt⁶³. Diese deutlich divergierenden epidemiologischen Daten veranschaulichen den erhöhten Forschungsbedarf bei der PsA. So scheint nicht nur die unterschiedliche Studienpopulation der einzelnen Studie für die Prävalenzdaten eine Rolle zu spielen, sondern auch die verwendeten Klassifikationskriterien (siehe Absatz 1.8), sowie klinische und apparative Untersuchungen. Darüber hinaus wird zwischen axialer und peripherer Manifestation im Rahmen dieser epidemiologischen Untersuchungen nicht konsequent unterschieden, was die Heterogenität der Daten weiter steigert.

Leider finden sich bis jetzt nur wenige Studien, die sich mit der Prävalenz einer PsA unter der Normalbevölkerung beschäftigen. Zu erwähnen sind hier eine Studie von Lomholt aus dem Jahr 1963, die auf den Faroe Islands eine Prävalenz von 0,04% ergab⁶⁴. Einen ähnlichen Wert von 0,05% zeigte Van Romunde 1984 in den Niederlanden⁶⁵. 2000 veröffentlichten schließlich Shbeeb und Kollegen ihre in den USA durchgeführte Studie und zeigten eine Prävalenz von 0,1%⁶⁶. Die tatsächlichen Zahlen dürften jedoch wesentlich höher liegen, da die angewendeten dermatologischen und rheumatologischen Kriterien in vielen Fällen zum Ausschluss von Patienten aus der Studie geführt haben dürften. So wurden z.B. Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie keine psoriatischen Effluoreszenzen aufwiesen - obwohl eine Ps vorbeschrieben war - ausgeschlossen.

Auch die Inzidenz einer PsA wurde genauer untersucht. Bereits 1996 zeigte Kaipiainen-Seppanen in Finnland eine Inzidenz von 6/100.000/Jahr⁶⁷. 1997 wurden im UK eine Inzidenz von 3,6/100.000/Jahr für Männer und 3,4/100.000/Jahr für Frauen postuliert⁶⁸. 2000 zeigten schließlich Shbeeb und Kollegen. in der oben erwähnten Studie in den USA eine Inzidenz von 6/100.000/Jahr. Wiederum ist bei den genannten Werten jedoch zu beachten, dass nur Patienten einbezogen wurden, die zum Studienzeitpunkt eine eindeutige dermatologisch gesicherte Psoriasis aufwiesen. Daher dürften auch hier die tatsächlichen Werte wahrscheinlich höher liegen.

1.4.2 Weitergehende Beobachtungen zur PsA

Im Gegensatz zur RA, die bevorzugt bei Frauen auftritt, ergibt sich für das Geschlechtsverhältnis bei der PsA kein Unterschied^{69 70 71}. Das Durchschnittsalter bei Beginn der arthritischen Beschwerden liegt zwischen 30 und 55 Jahren^{72 73 74}, wobei das Auftreten der Gelenksbeschwerden in etwa 2/3 der Fälle erst nach den ersten Psoriasisherden statt findet^{75 76 77}. Bei etwa 16% der untersuchten Patienten treten die Schuppenflechte und Gelenksbeschwerden innerhalb eines Jahres auf^{78 79}. Zudem scheint das Lebensalter der Patienten beim erstmaligen Auftreten einer Psoriasis eine Rolle zu spielen. Rahman und Kollegen. zeigten, dass bei Patienten unter 40 Jahren (zum Zeitpunkt der ersten Psoriasissymptomatik) die Hauterscheinungen den Gelenkbeteiligungen in etwa 9 Jahre vorausgehen. Sind die Patienten über 40 Jahre alt, so scheinen die meisten Patienten innerhalb eines Jahres eine Arthropathie, d.h. periphere oder axiale Symptomatik zu entwickeln⁸⁰.

1.5 PsA: Klinische Aspekte

1.5.1 Gelenkbeteiligungen

Einen klassischen Krankheitsphänotyp mit typischen Symptomen gibt es bei der PsA im Hinblick auf die Gelenkbeteiligungen nicht. Von der Monoarthritis bis hin zur ausgeprägten Polyarthritis variieren die klinischen Bilder, wobei sowohl isoliert periphere oder axiale Gelenke, als auch beide gemeinsam beteiligt sein können. Moll und Wright⁸¹ hatten bereits 1973 verschiedene Befallsmuster beschrieben. So finden sich in ihren Studien einerseits eine überwiegende Beteiligung der distalen interphalangealen Gelenke, andererseits beschrieben sie ein asymmetrisches Verteilungsmuster der Gelenksbeschwerden im Stadium einer oligoartikulären Arthritis, welches bei längerer Krankheitsdauer und polyartikulärer Beteiligung auch in ein symmetrisches Verteilungsmuster übergehen kann. Ebenso erwähnten sie bereits damals in manchen Fällen eine überwiegend axiale Symptomatik im Sinne einer Spondylitis.

Gladman konnte hingegen Spondylarthropathien nur bei einer Minderheit der Patienten als dominierendes Symptom finden⁸². Ebenso ist zu beachten, dass eine alleinige Beteiligung der distalen interphalangealen Gelenke nicht immer zu finden und stark abhängig vom Diagnosezeitpunkt im Krankheitsverlauf ist.

Dies sei anhand zweier Studien von Jones und Kollegen. und Marsal und Kollegen. näher erklärt^{83 84}. Es zeigte sich, dass 63% der Patienten, die zunächst bei Krankheitsbeginn eine mono- oder oligoartikulären Beteiligung aufwiesen, nach einer Zeitspanne von etwa 12 Jahren eine Polyarthritits entwickelten. Marsal postulierte einen ähnlichen Zusammenhang. Die Patienten in seiner Studie hatten zunächst im Durchschnitt nur 2 betroffene Gelenke, wohingegen nach 8 Jahren bei im Mittel 10 Gelenken eine Arthritis nachgewiesen werden konnte (bei einer Breite von 2 bis 19 betroffenen Gelenken). Dennoch sind folgende Kriterien bei Verdacht auf eine PsA typisch.

Wright, Gladman und Jones hatten in den bereits erwähnten Studien unabhängig voneinander eine asymmetrische Gelenkverteilung gezeigt. Im Gegensatz dazu findet sich bei der rheumatoiden Polyarthritits überwiegend eine symmetrische Gelenkbeteiligung. Da die Grenzen hier fließend sind und wie oben erwähnt im fortgeschrittenen Stadium der PsA meist die oligoartikuläre in eine polyartikuläre Beteiligung übergeht, wird deutlich, dass nur eine möglichst frühzeitige Diagnostik diesen Punkt zur Unterscheidung von PsA und RA heranziehen kann. Zudem zeigen sich überwiegend die distalen interphalangealen Gelenke (DIPs) im Gegensatz zur Verteilung bei der rheumatoiden Arthritis⁸⁵ betroffen. Mehrere Studien fanden eine Beteiligung der DIPs von bis zu 54% bei PsA-Patienten^{86 87 88}.

Abbildung 1: Abgebildet sind die Hände eines PsA-Patienten. Auffällig ist die ausgeprägte entzündliche Beteiligung der DIP-Gelenke



Abbildung 2: Zu erkennen sind die Gelenkveränderungen mit ausgeprägter Polyarthritits und symmetrischer Verteilung bei einem RA-Patienten

1.5.2 Muskuloskelettale Veränderungen

Im Laufe der Krankengeschichte eines PsA-Patienten finden sich in 30-40% eine Daktylitis bzw. umgangssprachlich die Ausprägung eines oder mehrerer Wurstfinger oder -zehen^{89 90}. Die Daktylitis ist eine typische Manifestation in der Gruppe der Spondyloarthritiden. Wenn diese vorliegt besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine Arthritis aus dieser Gruppe vorliegt. Meistens sind nur einer oder zwei Finger oder Zehen betroffen, wohingegen dieses Symptom häufiger an den Zehen zu finden ist⁹¹. Die bereits oben erwähnten Studien von Gladman und Rahman konnten auch einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten der DIP-Gelenkbeteiligung und dem Auftreten der Daktylitis bei PsA-Patienten zeigen.



Abbildung 3: Der rechte Vorfuß eines PsA-Patient mit Daktylitis des DII.

Eine weitere typische, bei 20-40% der PsA-Patienten auftretende Manifestation, ist das Auftreten von Enthesitiden^{92 93}. Diese entzündliche Veränderung an den Sehnenansatzstellen beim Übergang zum Knochen findet sich besonders häufig im Achillessehnenansatz und im Ansatzbereich der Plantarfaszie am Calcaneus.



Abbildung 4: Abgebildet sind die Füße eines PsA-Patienten. Auffällig ist die ausgeprägte Enthesitis am rechten Achillessehnenansatz.

1.5.3 Haut- und Nagelmanifestationen

Eine Korrelation zwischen der Schwere der Haut- und Nagelveränderungen und der Ausprägung der Arthritis konnte bislang noch nicht nachgewiesen werden. Dennoch berichten 30-40% der in unterschiedlichen Studien integrierten PsA-Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schuppenbildung und Gelenkbeteiligungen^{94 95 96}. Bislang konnte ebenfalls noch keine Psoriasis-subgruppe identifiziert werden, bei deren Vorliegen eine Gelenkbeteiligung häufiger wäre.



Abbildung 5: Das Bild zeigt Finger eines PsA-Patient mit DIP-Gelenkbeteiligung an DIII und DIV bei gleichzeitig vorliegender Nagelveränderung. Der DII ist weder von einer Gelenks- noch von einer Hautveränderung betroffen.



Abbildung 6: Fotografiert wurde ein PsA-Patient mit Arthritis im DIP-Gelenk DI und DIV bei gleichzeitig aufgetretener Nagelveränderung.

Im Gegensatz zu den Hautveränderungen zeigte sich in klinischen Beobachtungen ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Arthritis und Nagelveränderungen (siehe Bild 5 und 6). Dies konnte in 60-80% bei PsA-Patienten nachgewiesen werden^{97 98 99}, wobei alle typischen Nagelveränderungen der Psoriasis, wie z.B. Hyperkeratose, Streifen und Furchenbildung, vorgefunden wurden. Wright hatte den zeitlichen Zusammenhang näher untersucht. Demnach gehen die Hautveränderungen im Mittel den Arthritiden etwa 7-10 Jahre voraus, wohingegen das Auftreten von Nagelbeteiligungen in der Regel erst 1-2 Jahre vor den ersten Gelenksbeschwerden liegt. Der oben gezeigte Zusammenhang zwischen Nagelveränderungen und DIP-Gelenkbeteiligung am selben Finger oder Zeh könnte durch die Anatomie erklärt werden, da die Sharpey'schen Fasern, die zur distalen Phalanx ziehen, im Endglied in derselben Weise im Knochen inserieren, wie z.B. die Achillessehne. Angenommen wird, dass hier derselbe Entzündungsprozess entlang der Fasern vom Gelenk in den Bereich des Nagelbettes fortgeleitet wird, was letztendlich zu struktureller Veränderung der Nägel ähnlich anderen Entzündungen in diesem Bereich führt. Deshalb könnte es sich bei den Nägelveränderungen um eine Sonderform der Enthesitis handeln, und es könnten auch folgende Studienergebnisse so erklärt werden. Bei 80-100% der untersuchten PsA-Patienten fanden sich neben DIP-Gelenksarthritiden an derselben Phalanx Nagelveränderungen, wobei eine direkte Korrelation zwischen Anzahl der veränderten Nägel und der Schwere der Arthritiden bestand^{100 101 102 103} bzw. je mehr Gelenke betroffen waren, desto mehr Nägel fanden sich auch verändert¹⁰⁴.

1.6 Untersuchungen bei PsA

1.6.1 Klinische Chemie

Einen diagnostischen Laborwert für die PsA, ähnlich wie der Rheumafaktor oder Antikörper gegen zyklische zitruillierte Polypeptide (CCP) bei der rheumatoiden Arthritis (RA), gibt es bisher nicht. Jedoch können sich bei den klassischen Entzündungsparametern, die eine systemische Entzündungsreaktion anzeigen, Veränderungen ergeben. So werden Hypoalbuminämie, erhöhte Blutsenkung, und ein Anstieg des CRP und des Fibrinogens gefunden¹⁰⁵. Ebenso finden sich eine Hypergammaglobulinämie mit einem Anstieg der IgG und IgA Fraktion^{106 107}. Obwohl in vielen Studien nicht als ein absolutes Ausschlusskriterium angenommen, so ist wohl das Vorliegen von Rheumafaktoren ein wichtiges Indiz für die Differentialdiagnose einer rheumatoiden Arthritis. Studienergebnisse zeigten, dass bei PsA nur 13% der Patienten, bei der rheumatoiden Arthritis jedoch 31% für RF positiv waren¹⁰⁸. Zur Differenzierung zwischen RA und PsA kann der oben erwähnte anti-CCP Antikörper verwendet werden. Dieser findet sich in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz

von 0,4%. Ebenso zeigte sich bei PsA-Patienten in 10-14% ein positiver ANA (Antinukleäre Antikörper) Titer^{109 110}.

1.6.2 Bildgebung

In der konventionellen röntgenologischen Untersuchung finden sich viele bildmorphologische Korrelate der oben beschriebenen klinischen Beobachtungen wieder, so z.B. überwiegende Erosionen an den DIP-Gelenken und das asymmetrische Verteilungsmuster bei der PsA im frühen Stadium (vgl. Abbildung 7).



Abbildung 7: Konventionelle Röntgenaufnahme eines PsA-Patienten mit erosiven Veränderungen an den DIP- und PIP-Gelenken.

Diese Erosionen finden sich mit einer Prävalenz von ca. 35-70% bei PsA-Patienten, wobei das Auftreten abhängig von der Krankheitsdauer und der Anzahl der betroffenen Gelenke steigt^{111 112}. Prinzipiell lassen sich die radiologischen Veränderungen jedoch in destruiierende und proliferative Vorgänge einteilen. Das typische Zeichen der destruiierenden Veränderungen ist hierbei die „pencil in cup“-Deformität bei der Arthritis mutilans¹¹³.



Abbildungen 8+9:
Ausschnitte aus
konventionellen
Röntgenaufnahmen.
Gezeigt ist die
typische Periostitis
im Bereich der DIP-
und PIP-Gelenke
bei PsA-Patienten.

Zu den proliferativen Veränderungen zählen auch die Periostitis und die Ankylosen. Diese finden sich bevorzugt an den Metacarpal- und Metatarsalknochen, vgl. Abbildung 8.



Abbildung 10: Dargestellt ist ein Ausschnitt aus einer konventionellen Röntgenaufnahme der Hand eines PsA-Patienten. Auffällig ist die Ankylose eines DIP-Gelenks bei Vorliegen einer langjähriger PsA.

Weitere radiologische Veränderungen finden sich im Bereich der Wirbelsäule und iliosakralen Fugen. Die Sacroiliitis kann sowohl symmetrisch, als auch asymmetrisch auftreten. Ein Überwiegen einer asymmetrischen Sakroiliitis und Spondylitis wird häufiger bei PsA im Vergleich zur Spondylitis ankylosans beobachtet. Auch ist bei der PsA die Lendenwirbelsäule seltener - die Halswirbelsäule jedoch häufiger - von entzündlichen Veränderungen betroffen^{114 115}.



Abbildung 11: Diese Röntgenaufnahme zeigt eine asymmetrische Beteiligung des Iliosakralgelenkes im Sinne einer Sakroiliitis, mit Erosionen und Sklerosierung des linken Gelenks.

1.7 Medikamentöse Therapie der PsA

Die Therapie chronischer Gelenkserkrankungen hat in den letzten Jahren mit spezifischer wirksamen Medikamenten neue Wege beschritten. Klassisch wurden nicht-selektive NSAR, Glukokortikoide, Methotrexat, Gold, Sulfasalazin und Ciclosporin A eingesetzt. Neben diesen „älteren“ und unspezifisch wirkenden Medikamenten werden heute auch Biologika eingesetzt. Biologika sind bio- bzw. gentechnologisch hergestellte rekombinante Eiweißstoffe, die natürlichen körpereigenen Substanzen sehr ähnlich sind, so dass sie bei verschiedenen Regulationsmechanismen, fördernd oder hemmend - den Krankheitserfordernissen angepasst - Einfluss nehmen können. Biologika greifen so gezielter in immunologische Prozesse des Krankheitsgeschehens ein, als es mit den herkömmlichen Behandlungsoptionen möglich ist. Jedoch kristallisierte sich heraus, dass der Beginn der Behandlung ein entscheidender Faktor für das Outcome der PsA-Patienten darstellt. So können gleichsam das Auftreten von Haut- und Nagelveränderungen, sowie Entzündungen der Gelenke durch eine rechtzeitige Intervention gemildert werde. In der Langzeitbeobachtung stellte sich heraus, dass gerade die möglichst frühe Therapie den oben beschriebenen muskuloskeletalen Veränderungen, als auch den Deformationen von Gelenken suffizient entgegenwirkt^{116 117}.

1.7.1 Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAR)

Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAR) zählen mit ihren analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften zur Standardtherapie bei chronisch

entzündlichen Erkrankungen¹¹⁸. Jedoch ist die alleinige Behandlung mit diesen Medikamenten zur Kontrolle der Entzündung nicht ausreichend. Die NSAR hemmen die Cyclooxygenase I und II (COX I und II) und damit die Prostaglandinsynthese. Prostaglandine wiederum steigern die Empfindlichkeit von Schmerzrezeptoren, werden durch Pyrogene gebunden, was zentral zu einer Temperatursollwertverstellung mit nachfolgender Körpertemperaturerhöhung führt und sind an der für die Thrombozytenfunktion wichtigen Thromboxan A₂-Synthese beteiligt. Damit erklären sich die oben genannten Wirkungen bei einer Erniedrigung des Prostaglandinspiegels durch NSAR. Bisher sind zwei ISO-Enzyme der Cyclooxygenase bekannt (COX-1 und COX-2). Insbesondere wird die COX-2-Expression im Rahmen von entzündlichen Vorgängen vermehrt, weshalb COX-2 spezifische Inhibitoren bevorzugt eingesetzt werden.

1.7.2 Kortikosteroide

Glukokortikoide wirken über einen intrazellulär lokalisierten Rezeptor, der in unligiertem Zustand an einen größeren Komplex aus Hitzeschockproteinen gebunden ist. Die Bindung eines Glukokortikoids führt zu einer Konformationsänderung dieses Rezeptors und aktiviert ihn auf diese Weise, indem er vom Komplex dissoziiert und in den Zellkern transloziert. Dort wird dann eine Änderung der Transkriptionsrate glukokortikoidsensitiver Gene herbeigeführt, was wiederum zu einer Modulation der Synthese pro- bzw. antiinflammatorischer Proteine führt. Zudem werden Kapillar- und Fibroblastenproliferation, Kollagen- und Narbenbildung moduliert. Eine detaillierte Diskussion über die Wirkweise von Glukokortikoiden wurde von Buttgerit 2007 veröffentlicht¹¹⁹. Die systemische Gabe von Kortikosteroiden hat sich zur Therapie von schweren Exazerbationen der Psoriasis oder der Psoriasisarthritis bewährt. Auch die topisch auf psoriatische Plaques aufgetragenen Steroide, als auch intraartikulär injizierte mikrokristalline Steroidformulierungen verzeichnen eine gute antiinflammatorische Wirkung. Jedoch sind systemische Hochdosis-Dauerbehandlungen aufgrund des Cushing-Syndroms und metabolischer Auswirkungen auf den Fett- und Zuckermetabolismus, der Entstehung von Osteoporose, Katarakt und Myopathie – um nur einige unerwünschte Wirkungen zu nennen - nicht vertretbar. Daher müssen andere Medikamente eingesetzt werden, die diese gravierenden Langzeitnebenwirkungen nicht aufweisen und nun im Folgenden besprochen werden.

1.7.3 Disease-modifying Drugs (DMARDs)

Zur initialen Kontrolle der entzündlichen Gelenkproblematik werden Glukokortikoide (GC) eingesetzt. Diese führen rasch, meist innerhalb von wenigen Tagen, zu einer deutlichen Verbesserung der Arthritis. Da die Nebenwirkungsrate der GC in einer höheren Dosierung, über 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag jedoch mit inakzeptablen Nebenwirkungen, wie Osteoporose, Stoffwechselveränderungen, Kataraktbildung, Körpergewichtszunahme, Hautveränderungen und anderem verbunden ist, werden sogenannte DMARDs eingesetzt. Diese Medikamente können, bei guter Verträglichkeit, über viele Jahre eingesetzt werden und zeigen längerfristig ein günstigeres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil. Im Folgenden soll auf einige dieser Medikamente eingegangen werden.

Methotrexat (MTX):

Abgesehen von den NSAIDs hat sich dieses Medikament als eines der wichtigsten, besonders in der Behandlung der frühen PsA bewährt. MTX ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetabolite und wirkt als Folsäureantagonist. Der Wirkstoff verdrängt Dihydrofolsäure vom Enzym Dihydrofolatreduktase kompetitiv und hemmt zudem dieses Enzym. Damit fehlt Tetrahydrofolsäure, ein Substrat der Purinnucleotidsynthese, was zu einer Hemmung der DNA-/RNA-Synthese führt und somit auch eine Entzündungsreaktion vermindert. Darüber hinaus besitzt MTX zahlreiche immunmodulierende Eigenschaften. Insbesondere ist die Steigerung von immunsuppressiv wirkendem Adenosin (wissenschaftlich belegt durch Gronstein und Kollegen.) zu nennen. MTX wird entweder allein oder als Kombinationspartner anderer DMARDs, wie Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Ciclosporin A (vgl. unten) eingesetzt. Die durchschnittliche Dosis beträgt dabei ca. 5 bis 25 mg pro Woche, welche entweder einmal pro Woche appliziert, oder aufgeteilt im 12h-Intervall eingenommen wird. Durch MTX können sowohl die Arthritis, als auch die Hauteffluoreszenzen positiv beeinflusst werden. Die Wirkung auf die axiale Entzündung ist allerdings häufig nicht ausreichend. Obwohl MTX in der Regel gut vertragen wird, müssen in regelmäßigen Abständen von 6-8 Wochen das Blutbild, die Transaminasen und Nierenretentionswerte kontrolliert werden, um Toxizitäten früh zu erkennen¹²⁰. Ebenso werden von vielen Patienten Symptome einer Mukositis, Ösophagitis, Enteritis, sowie Übelkeit und Haarausfall, besonders bei höheren Dosen, angegeben.

Im Jahr 2000 veröffentlichten Jones, Crotty und Brooks eine systematische Übersichtsarbeit, die alle bisherigen in Medline und Excerpta Medica veröffentlichten Studien zur medikamentösen PsA-Therapie mit DMARDs auswertete¹²¹. Hierbei zeigten MTX und das im Anschluss aufgeführte Sulfasalazin jeweils in hoher Dosierung als einzige in allen Veröffentlichungen eine gute Effektivität in der Behandlung der PsA. Für alle anderen Medikamente konnten die Verfasser zwar eine mögliche

Wirkung in der Zusammenschau der unterschiedlichen Studien erkennen, jedoch werden zur Sicherung der bisherigen Ergebnisse weitere klinische Studien notwendig sein, um deren Effizienz zu bestätigen.

Sulfasalazin:

Der antirheumatische Wirkmechanismus dieses Chemotherapeutikums – es gehört zur Gruppe der Sulfonamide – ist bislang noch nicht endgültig aufgeklärt. Nach oraler Einnahme wird es im Kolon in 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) und Sulfapyridin gespalten. Ersterer Bestandteil besitzt eine entzündungshemmende Wirkung und wird nur wenig resorbiert und erklärt den Einsatz dieses Medikaments bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie M. Crohn oder Colitis ulcerosa. Für die antirheumatische Wirkung wird der zweite Bestandteil Sulfapyridin verantwortlich gemacht, der jedoch auch hauptsächlich die unerwünschten Nebenwirkungen dieses Medikaments hervorrufen soll. Diese bestehen in gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Hautreaktionen (Juckreiz und Exantheme) und Hämatoepoesestörungen. Es wird einschleichend dosiert, beginnend mit 500 mg/d in der ersten Woche. Eine Steigerung der Dosis erfolgt bis zur vierten Woche auf 2x 1000 mg. Ab dem 3. Behandlungsmonat ist auch eine weitere Steigerung der Dosis auf maximal 3x 1000 mg möglich.

Ciclosporin A:

Dieses cyclische Polypeptid, wird von einem Pilz namens *Tolypocladium inflatum* gams produziert und seit den frühen 80-iger Jahren in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen eingesetzt. Aufgrund seines Wirkmechanismus wurde es jedoch auch zur Behandlung von Arthritiden interessant. Es hemmt selektiv die IL-2 Produktion und –Freisetzung aus den T-Helfer-Zellen, was zu einer Hemmung der Aktivierung der T-Lymphozyten und damit zu einer speziellen Inhibition der zellulären Immunantwort führt.

Die Effizienz von Ciclosporin A als alleiniges Medikament oder in Kombinationstherapie bei der Behandlung der PsA wurde bereits in einigen Studien erprobt und bestätigt¹²². So zeigten Raffayova und Kollegen.¹²³ in einer 18-wöchigen Studie bereits nach 2 Wochen bei 66% der Behandelten eine signifikante Besserung des Hautbefundes. Die Patienten waren hierbei mit einer Tagesdosis von durchschnittlich 4,8mg/kgKG behandelt worden, als niedrigste optimal wirksame Dosis stellte sich 3,3mg/kgKG heraus. Ebenso zeigten sich nach einer Behandlungsdauer von 18 Wochen auch die Gelenksentzündungen rückläufig.

Leflunomid:

Dieses Medikament hemmt über seinen aktiven Metaboliten A-77-1726 die enzymatische Wirkung der Dihydroorotat-Dehydrogenase und damit die Produktion von Pyrimidin, welches wiederum von aktivierten Lymphozyten benötigt wird. Ebenso wird die T-Zell-abhängige Autoantikörperbildung in B-Lymphozyten gehemmt.

Wie bereits unter Punkt 1.3.3.1 beschrieben, werden die Psoriasis und die Psoriasisarthritis wahrscheinlich durch einen T-Zell-vermittelten Prozess ausgelöst. Im September 2007 wurde durch Kaltwasser eine Studie¹²⁴ veröffentlicht, die diesen Zusammenhang untersuchte. Der Autor kam zu dem Schluss, dass durch die Behandlung von PsA-Patienten mit Leflunomid sowohl die Haut- als auch die Gelenkmanifestationen entscheidend gebessert werden. Er bezieht hierbei auch die Ergebnisse der TOPAS Studie ein, die als multizentrische Studie die Wirkung von Leflunomid bei einer 24-wöchigen Behandlung (20 mg/d) gegen Placebo verglich. Zusätzliche gute Erfahrungen bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Leflunomid und Methotrexat¹²⁵ könnten auch für die PsA eine Therapieoption darstellen. Jedoch ist das Risiko einer Leberschädigung hoch, so dass erhöhte Transaminasen einen häufigen Grund zum Absetzen von Leflunomid darstellen. Ebenso ist Leflunomid kontraindiziert in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Azathioprin:

Dieses sehr knochenmarkstoxische Medikament wird als so genanntes Prodrug eingenommen und erst durch intrahepatische Aktivierung zur eigentlichen Wirksubstanz 6-Mercaptopurin umgewandelt. Es wirkt immunsuppressiv durch eine unspezifische Hemmung der Zellproliferation und zeigte bei einer empfohlenen Dosierung von 2-3 mg/kgKG täglich, sowohl bei der Behandlung der psoriatischen Hautveränderungen als auch bei Therapie der Arthritiden¹²⁶ Erfolge. Jedoch werden häufig Hypersensitivitäten und Knochenmarksschädigungen beobachtet.

Mycophenolatmofetil:

Hauptsächlich Einsatz findet dieses immunsuppressiv wirkende Medikament nach Organtransplantationen, aber auch bei Autoimmunerkrankungen wie dem Pyroderma gangrenosum, SLE oder der Dermatomyositis¹²⁷. Die Wirkung beruht auf einer nichtkompetitiven, reversiblen Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und somit letztendlich einer selektiven Proliferationshemmung aktivierter Lymphozyten. Grundman-Kollman und Kollegen.¹²⁸ untersuchten an 5 Patienten mit moderater bis schwerer Plaquesoriasis und 6 Patienten mit therapierefraktärer PsA, die Wirkung dieses Medikaments als Monotherapie bei einer Tagesdosierung von 2g über einen Zeitraum von 10 Wochen. Es zeigte sich, dass Patienten mit moderaten Formen gut auf die Therapie ansprachen, wohingegen bei schweren Formen der Psoriasis kein Ansprechen verzeichnet werden konnte. Zu den Nebenwirkungen dieses Medikaments zählen ein gehäuftes Auftreten von opportunistischen Infektionen mit z.B. Herpes simplex, Herpes zoster oder CMV. Daneben wurden Diarrhoen, Leukopenien und Erbrechen beobachtet.

1.7.4 Biologika

Zu den momentan hauptsächlich verwendeten Medikamenten zählen die TNF neutralisierenden Moleküle Etanercept, Infliximab und Adalimumab, die sich bereits in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bewährt haben. Ähnlich wie bei der RA spielen TNF-vermittelte Effekte bei der PsA eine entscheidende Rolle, so dass durch die Therapie mit diesen Substanzen ein entscheidender Fortschritt erzielt werden konnte. Im Gegensatz zu den meisten DMARDs bessern sich unter diesen Medikamenten sowohl die Haut- und Nagelmanifestationen, als auch die Arthritis.

Etanercept:

Der Wirkmechanismus dieses rekombinanten TNF-Rezeptor-Fusionsproteins besteht darin, dass an ihm 2 Bindungsstellen für TNF vorhanden sind. Bei Bindung des Fusionsproteins an TNF wird dieses biologisch inaktiviert.

Die erste randomisierte Doppel-Blind-Studie mit Placebo-Vergleichsgruppe aus dem Jahr 2000¹²⁹ zeigte über einen Zeitraum von 12 Wochen die Wirksamkeit von Etanercept. Insgesamt wurden 60 Patienten mit der Diagnose einer Psoriasis oder Psoriasisarthritis eingeschlossen und mit zweimal wöchentlicher subcutaner Injektion von 25mg Etanercept oder Placebo behandelt. Als

Behandlungserfolg galten PsA-Patienten, die eine 20% Besserung der Arthritis zeigten. Hingegen galt eine Besserung der PsA-Effluoreszenzen, entsprechend des PASI-Index, als Ansprechkriterium bei Ps-Patienten. Bei 59% der untersuchten PsA-Patienten konnte eine 20%ige Besserung der Arthritis gezeigt werden. Hingegen zeigte die Kontrollgruppe nur zu 15% eine Verbesserung um 20%. In der Gruppe der Psoriatiker fand sich eine Besserung des PASI70-Index bei 23% der Patienten, hingegen sich in der Placebo-Gruppe keine Verbesserung einstellte. Dabei wurde Etanercept gut vertragen¹³⁰. Mehrere Pilotstudien erbrachten vergleichbare Ergebnisse^{131 132 133}.

Aufgrund dieser Studienlage entschlossen sich Mease und Kollegen. im Jahr 2004 die Sicherheit, Effizienz und den Effekt auf die radiologisch sichtbaren Gelenksveränderungen weiter zu evaluieren¹³⁴. Hierbei zeigte sich erneut, dass Etanercept signifikant sowohl die Gelenkmanifestationen als auch die Hautmanifestationen einer PsA reduziert. Zusätzlich konnte nach 12 Monaten Behandlungsdauer kein Fortschreiten der destruierenden Prozesse in der radiologischen Kontrolle festgestellt werden. Zudem wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

Infliximab:

Auch Infliximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , zeigte sich in der Behandlung der PsA bisher als effektiv¹³⁵. Hierzu wurden im September 2007 die Ergebnisse einer klinischen Doppelblind-Studie veröffentlicht¹³⁶. Die Autoren konnten darin die Wirksamkeit von Infliximab bestätigen. Sie fanden, dass dieser Wirkstoff bereits nach 6-monatiger Behandlung im Vergleich zu einer Placebogruppe signifikant den Progress radiologisch sichtbarer Veränderungen unterbindet. Ebenso hielt dieser Effekt über den gesamten Beobachtungszeitraum von 1 Jahr bei allen Patienten an.

Adalimumab:

Hierbei handelt es sich um einen vollständig humanen, monoklonalen anti-TNF-AK, der 14-tägig mit 40mg subkutan verabreicht wird und bereits bei der RA gute Behandlungserfolge erzielte. Seine Wirksamkeit bei der Therapie von PsA wurde bereits in zwei Studien von Ritchlin und Kollegen¹³⁷ und Mease und Kollegen¹³⁸ nachgewiesen. In letztgenannter Placebokontrollstudie konnten nach 6 Monaten bei 57% der Patienten die Kriterien der ACR20 erreicht werden, wohingegen die Kontrolle diese nur zu 15% erfüllte. Die Wirkung auf die Hautmanifestation entsprechend des PASI75 im Vergleich zu Placebo entsprach 59% vs. 10%. Somit scheint der Effekt auf die Hautmanifestation

gegenüber Etanercept deutlich stärker ausgeprägt zu sein. Ein direkter Vergleich der drei Substanzen wurde jedoch bisher noch nicht unternommen.

Alefacept:

In einer Studie von Ellis und Krueger an Patienten mit einer chronischen Plaquesoriasis¹³⁹ zeigten sich signifikante Erfolge mit diesem LFA-3/IgG1-Fusionsprotein, welches an den CD2-Rezeptor auf T-Zellen bindet und somit deren Aktivierung hemmt. Leider waren keine PsA-Patienten in diese Studie aufgenommen worden.

1.7.5 Weitere Medikamente im Überblick

Ebenso wurden Vitamin-D-Derivate, D-Penicillamin, Photochemotherapie in Verbindung mit Methoxypsoralen und Anti-Malaria Wirkstoffe in der Behandlung der PsA eingesetzt^{140 141}. Die Wirkung dieser Medikamente ist jedoch im Vergleich zu den Erfolgen, die mit Methotrexat, den anderen DMARDs oder den TNF- α -Inhibitoren erzielt wurden, eher marginal.

1.8 Der Weg zur Diagnose – Definition geeigneter Kriterien

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, ist eine frühe Diagnose für den Verlauf und die Prognose eines PsA-Patienten wichtig. Jedoch ist die Diagnosestellung aufgrund zahlreicher Unterformen der PsA nicht immer einfach. Bisher existieren keine spezifischen Marker wie z.B. der RF oder anti-CCP-AK bei der RA. Die Diagnose beruht hauptsächlich auf klinischen Zeichen, wie dem Vorliegen einer psoriatischen Hautmanifestation, dem Gelenkverteilungsmuster und der Familienanamnese. Entscheidend ist der Ausschluss anderer entzündlicher Gelenkerkrankungen. Im Rahmen der Bemühungen um Diagnosekriterien sind zahlreiche Ansätze publiziert worden, die im Folgenden dargestellt werden.

Kriterien nach Moll und Wright:

Bereits 1973 wurden von Moll und Wright¹⁴² Kriterien zur Abgrenzung einer PsA von einer RA veröffentlicht. Demnach sind das Vorliegen einer entzündlichen Arthritis (entweder peripher und/oder Sakroiliitis oder Spondylitis), bei gleichzeitiger psoriatischer Hautveränderung und dem Fehlen von Rheumafaktoren typisch für die PsA. Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden in 5 Untergruppen eingeteilt. Unterschieden werden 1. der Befall der DIP-Gelenke, 2. Auftreten einer Oligoarthritis der großen Gelenke mit asymmetrischem Verteilungsmuster, 3. das Vorliegen einer Polyarthritits, 4. Patienten mit einer Spondylitis und 5. Vorliegen einer Arthritis mutilans. Patienten, die aufgrund ihrer Beschwerden in mehrere Untergruppen eingeteilt hätten werden können (z.B. Spondylitis und periphere Beteiligung), wurden entsprechend ihrer Hauptsymptomatik der jeweiligen Untergruppe zugeordnet. Da sich diese Einteilung als sehr heterogen herausstellte wurden die Kriterien in der Folgezeit von mehreren Gruppen, darunter Gladman und Kollegen¹⁴³, Oriente und Kollegen¹⁴⁴, Helliwell und Kollegen¹⁴⁵, Torre-Alonso und Kollegen¹⁴⁶, Jones und Kollegen¹⁴⁷ und Veale und Kollegen¹⁴⁸ modifiziert. Die Veränderungen an den initialen Moll und Wright Kriterien führten zu sehr heterogenen epidemiologischen Angaben in der Literatur bezüglich der Verteilung der genannten 5 Gruppen. So ist der Prozentsatz von PsA-Patienten mit asymmetrischem Verteilungsmuster bei der Einteilung nach Moll und Wright wesentlich höher, als bei allen späteren Studien. Dies könnte daran liegen, dass die ursprünglichen Kriterien sehr sensitiv, aber wenig spezifisch formuliert wurden, und Moll und Wright zur Erhöhung der Spezifität weitere, aber in ihrer Studienbeschreibung nicht erwähnte klinische Erfahrungswerte, zur Einteilung heranzogen. Zudem zeigte sich in Folgestudien, dass das Vorhandensein von Rheumafaktoren nicht als Ausschlusskriterium für eine PsA herangezogen werden kann (Gladmann). Positive Rheumafaktoren finden sich auch bei 5-10% der gesunden Bevölkerung. Allerdings sollte bei Patienten mit Arthritis und positiven Rheumafaktoren gründlich nach anderen charakteristischen Zeichen einer RA, wie Erosionen im Röntgenbild, Rheumaknoten und extraartikuläre Beteiligungen, gesucht werden. Eine Differenzierung zwischen PsA und RA könnte durch den Nachweis von anti-CCP-AKs erfolgen, der eine nachgewiesene hohe Spezifität bei der RA hat¹⁴⁹.

Ein weiteres wichtiges Kriterium, das nur in den späteren, nicht aber in der ursprünglichen Studie von Moll und Wright berücksichtigt wurde, ist die symmetrische Gelenkverteilung in späteren PsA-Stadien. So gilt nach einer Studie von Helliwell und Kollegen¹⁵⁰ die Symmetrie nicht als ein spezielles Merkmal für die PsA, jedoch kann sie bei vielen gleichzeitig betroffenen Gelenken zwangsläufig auftreten und ist daher auch Folge der Anzahl betroffener Gelenke und häufig auch der Dauer der Erkrankung.

Bei allen bislang genannten Studien galt auch das Vorhandensein einer Psoriasis als Hauptunterscheidungskriterium PsA versus RA. Dabei wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass auch eine positive Familienanamnese ähnlich wichtig ist¹⁵¹. Auch ist zu beachten, dass eine Psoriasis in vielen Fällen auch an weniger sichtbaren Stellen, wie z.B. in der Hautfalte unter der Brust, am Haaransatz oder nur als Nagelveränderung, vorhanden sein kann und daher entweder dem Untersucher verborgen bleibt, oder vom Nichtdermatologen falsch diagnostiziert wird¹⁵². Ebenso wiesen Helliwell und Kollegen.¹⁵³ bereits 1998 nach, dass eine psoriatische Abschuppung der Haut den Gelenksbeschwerden entweder voraus gehen, zum gleichen Zeitpunkt auftreten, oder folgen kann, so dass zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht zwingend eine Abschuppung vorhanden sein muss. Zudem wurde außer Acht gelassen, dass die Psoriasis auch koinzidentuell zur rheumatoiden Arthritis auftreten kann.

Kriterienset nach Bennett¹⁵⁴:

Hauptkriterien:

- Klinisches Vorhandensein einer Psoriasis (Haut- oder Nagelveränderung)
- Schmerzen und weiche Schwellung und/oder Bewegungseinschränkung in mindestens einem Gelenk über einen Zeitraum von 6 Wochen und länger (durch einen Arzt nachgewiesen)

Nebenkriterien:

- Schmerzen und weiche Schwellung und/oder Bewegungseinschränkung in einem oder mehreren anderen Gelenken (durch einen Arzt nachgewiesen)
- Vorhandensein einer entzündlichen Arthritis in einem DIP-Gelenk. Spezifische Ausschlusskriterien: Bouchard oder Heberden Knoten
- Vorhandensein eines Wurstfingers (Finger oder Zehen)
- Asymmetrisches Verteilungsmuster der Gelenkentzündungen in den Händen und Füßen
- Fehlen von subkutanen Knoten
- Negativer Rheumafaktorentest aus dem Patientenserum
- Entzündliche Synovialveränderungen mit normalen oder erhöhten C3- oder C4-Leveln bei Fehlen von Infektionen, Uratkristallen oder Pyrophosphaten
- Überwiegend mononukleare Zellinfiltration, Fehlen von Granulomen oder Tumor in einer Synoviabiopsie
- Erosive Arthritis der kleinen Gelenke röntgenologisch nachgewiesen. Ausschlusskriterium: Erosive Osteoarthritis
- Sacroiliitis, Syndesmophyten oder paravertebrale Ossifikation in Wirbelsäulenaufnahmen

Um eine PsA klassifizieren zu können mussten nach Bennett beide Hauptkriterien erfüllt sein, wobei neben den Hauptkriterien zusätzlicher 6 der Nebenkriterien vorhanden sein müssen. Bei nur 4 Nebenkriterien gilt die Diagnose als wahrscheinlich, sind nur 2 erfüllt ist eine PsA möglich. Bis heute wurden diese Kriterien jedoch nicht anhand von Patientendaten validiert. Ebenso wurden sie noch nicht im gesamten Umfang in prospektiven Studien eingesetzt, da durch die Entnahme von Biopsien und die Durchführung von speziellen Röntgen- und Laboruntersuchungen kaum vollständige Datensätze gewonnen werden können.

Kriterienset nach Vasey und Espinoza¹⁵⁵:

Kriterium I: Vorliegen von psoriatischen Haut- oder Nagelveränderungen

Kriterium II: periphere Kriterien

- Schmerzen und weiche Schwellung mit oder ohne Bewegungseinschränkung der DIP Gelenke für mehr als 4 Wochen
- Schmerzen und weiche Schwellung mit oder ohne Bewegungseinschränkung der peripheren Gelenke, welche von einem asymmetrischen Verteilungsmuster betroffen sind, für mehr als 4 Wochen
- Seit mehr als 4 Wochen vorliegende Arthritis peripherer Gelenke mit symmetrischer Verteilung, bei gleichzeitigem Fehlen von Rheumafaktoren oder subkutanen Knoten
- „Pencil in cup“-Deformität, „Whittling“ der terminalen Phalangen, Periostitis und knöcherne Ankylose

Kriterium III: zentrale Kriterien

- Schmerzen und Steifigkeit in der Wirbelsäule mit Bewegungseinschränkung für mehr als 4 Wochen
- Symmetrische Sakroiliitis Grad 2 gemäß den New York Kriterien
- Unilaterale Sakroiliitis Grad 3 oder 4 gemäß den New York Kriterien

Eine PsA wurde definiert als Vorliegen des Kriteriums I und zusätzlich einem Kriterium aus der Gruppe II oder III. Der Vorteil dieser Einteilung ist die klinische einfache Handhabung. Es müssen neben dem Vorliegen einer Ps nur zwei weitere Punkte erfüllt sein, egal ob eine periphere oder eine axiale Gelenkbeteiligung vorliegt. Die Sensitivität liegt bei diesem Kriterienset bei 97,2% und die Spezifität bei 96%. Aufgrund der einfachen Handhabung und gleichzeitig bestem Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität wurde in unserer Studie dieses Set verwendet.

Modifizierte Kriterien nach McGonagle¹⁵⁶:

Vorliegen einer Psoriasis oder positive Familienanamnese

Zusätzlich eines der folgenden Kriterien:

- klinisch diagnostizierte entzündliche Enthesitis
- radiologisch nachgewiesene Enthesitis
- DIP-Gelenke betroffen
- Sakroiliitis oder Entzündung an der Wirbelsäule
- Seltene Arthropathie (SAPHO-Syndrom, Spondylodiscitis, Arthritis mutilans, chronische multifokale Osteomyelitis)
- Daktylitis
- Monoarthritis
- Oligoarthritis (vier oder weniger geschwollene Gelenke)

Jedoch sind auch diese Kriterien noch nicht anhand von Patientendaten validiert worden. In diesem Kriterienset werden die genetischen Komponenten der Ps berücksichtigt. So wird hier nicht zwingend das Vorliegen einer Ps gefordert. Vielmehr wird eine positive Familienanamnese für eine Ps als gleichwertig mit einer klinisch vorliegenden Ps angesehen. In unterschiedlichen Studien wurden diese Kriterien bereits angewendet. Die besten Werte für Sensitivität und Spezifität wurden darin mit 99% und 93% angegeben.

Kriterienset von Fournié und Kollegen¹⁵⁷:

Beim diesem Kriterienset ist ein Punktwert von 11 notwendig, um eine PsA mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 98% klassifizieren zu können. Interessant an diesem System ist, dass es, obwohl das Vorliegen von HLA-B16/-B17 mit einem Punkt berücksichtigt wird, eine Diagnose auch ohne Kenntnis dieser Werte erlaubt. Ebenso kann im umgekehrten Fall ein Patient auch ohne Vorhandensein psoriatischer Abschuppungen als Psoriasisarthritis geführt werden, wenn dieser Wert positiv ist, eine positive Familienanamnese vorliegt und die Rheumafaktorserologie negativ ausfällt.

Kriterium	Punkte
- Auftreten von Psoriasis vor oder gleichzeitig mit Gelenksbeschwerden	6
- positive Familienanamnese für Psoriasis (falls erstes Kriterium negativ) oder Gelenksbeschwerden vor der Psoriasis auftreten	3
- Arthritis eines DIP-Gelenkes	3
- Asymmetrische Mono- oder Oligoarthritis	1
- spontane Schmerzen im Rücken oder in der Ferse oder diffuse Entzündung mit Schmerzen im Sinne einer Enthesitis	2
- Radiologische Kriterien (5 Punkte wenn eines davon erfüllt ist):	5
Erosion eines DIP-Gelenks	
Osteolyse	
Ankylose	
Gelenknahe Periostitis	
Buschartige Resorptionszonen in den Phalangen	
- Vorliegen von HLA-B16 oder B17	6
- Fehlen von Rheumafaktoren	4

Doch welche der Kriterien sind nun am eindeutigsten, welche im klinischen Alltag am leichtesten einzusetzen? Dieser Frage ging 2005 eine Studie von Taylor und Kollegen.¹⁵⁸ nach, die anhand von 499 Patienten, davon 156 mit RA und 343 mit PsA, die Kriteriensets, ausgenommen der von Fournié und Kollegen, verglich. Insgesamt konnten mit all den anderen Sets 446 der 499 Patienten klassifiziert werden, wobei sich die Kriterien von Vasey und Espinoza einerseits und McGonagle andererseits als die sensitivsten darstellten. Zudem waren die Kriterien von Vasey und Espinoza, neben denen von Moll und Wright am leichtesten anzuwenden und konnten 98% der Patienten klassifizieren.

Das gemeinsame Problem aller bisher genannten Klassifikationssets ist, dass keines von ihnen validiert wurde. Im Jahr 2006, ein Jahr nach Beginn dieser Dissertation, publizierte die CASPAR-Study Group (CASPAR = **C**lassification of **P**soriatic **A**rthritis) die ersten validierten Klassifikationskriterien für die PsA¹⁵⁹, welche jedoch nicht mehr in die vorliegende Studie integriert werden konnten, obwohl sie seit ihrer Publikation als neuer Gold-Standard anzusehen sind. Dieses Kriterienset erzielte eine Spezifität von 98,7% bei einer Sensitivität von 91,4% und wurde an einer Gruppe von 588 Patienten (Kontrollgruppe n=536) angewendet.

Kriterienset der CASPAR Study Group:

Um die Kriterien der CASPAR Gruppe für das Vorliegen einer PsA zu erfüllen muss ein Patient eine entzündliche Erkrankung der peripheren oder axialen Gelenke oder eine Enthesitis aufweisen und zusätzlich ≥ 3 Punkte in folgenden 5 Kategorien erreichen (2 Punkte bei Erfüllen der Kategorie 1, alle anderen Kategorien jeweils 1 Punkt)

1. Patient mit psoriatischen Abschuppungen bei Studienteilnahme, Ps in der Vergangenheit (durch den Hausarzt, Dermatologen, Rheumatologen belegt), oder positiver Familienanamnese (1. oder 2. Verwandtschaftsgrad)
2. Zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegende Nageldystrophie (inkl. Onycholyse, Hyperkeratose, etc.)
3. Negatives Testergebnis für Rheumafaktoren (ausgenommen Latextest)
4. Entweder Vorliegen einer Daktylitis (Schwellung eines gesamten Fingers/Zehs) oder positive Anamnese hierfür (bestätigt durch einen Rheumatologen)
5. Neu aufgetretene juxtaartikuläre Knochenanbauten (ausgenommen Osteophyten) in der radiologischen Bildgebung

2 Material und Methoden

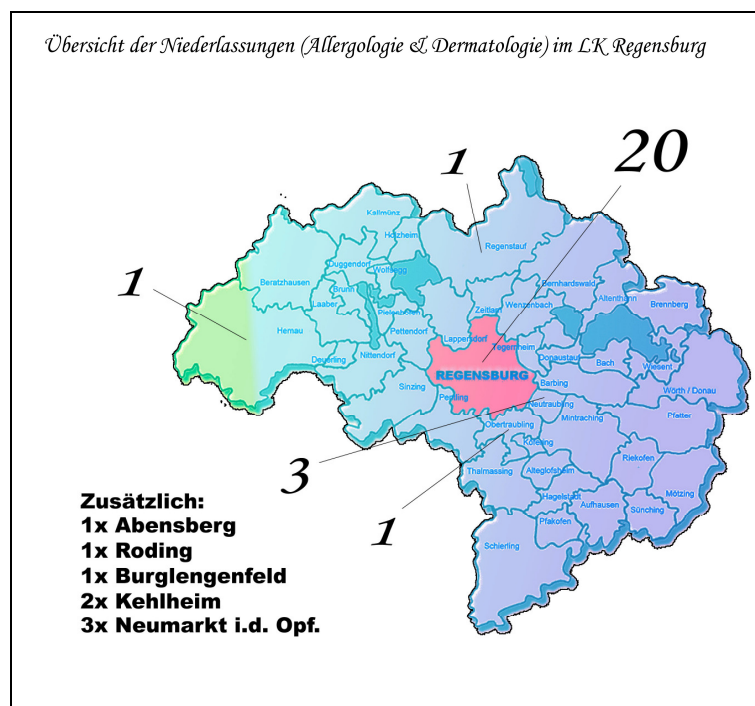
2.1 Fragestellung und Zielsetzung

Im klinischen Alltag ist es häufig so, dass Patienten mit einer ausgeprägten psoriatischen Manifestation beim Dermatologen vorstellig werden. Die Gelenkmanifestation wird dann vom Patienten häufig nicht im Zusammenhang mit der Psoriasis gesehen und entgeht somit der Diagnostik und möglicherweise auch der Therapie. Wie im Abschnitt 1.4 dargelegt, divergieren die epidemiologischen Angaben bezüglich der Prävalenz einer PsA bei Ps Patienten teilweise enorm.

Ziel dieser Dissertation ist die Entwicklung eines einfachen Screeningwerkzeugs, durch welches Patienten mit einer arthritischen Manifestation aus dem Pool der primär dermatologisch betreuten Psoriatiker herausgefiltert werden können. Der entscheidende Punkt bei der Entwicklung des Screeningwerkzeugs ist, dass der Patient den Fragebogen selbst beantwortet und der Dermatologe keine wesentliche zusätzliche Zeit benötigt. Der Dermatologe braucht lediglich die durch den Patienten positiv beantworteten Fragen addieren und bei Überschreitung eines bestimmten Wertes diesen Patienten zum Rheumatologen zwecks weiterer Evaluation auf eine mögliche Gelenk- oder Wirbelsäulenbeteiligung überweisen. Wie im Absatz 1.8 dargelegt, werden international die CASPAR Kriterien von 2006 zur Klassifikation der PsA verwendet. Da jedoch zum Zeitpunkt unseres Studienbeginns diese Kriterien noch nicht publiziert waren, wurden die Kriterien von Vasey & Espinoza, der damals gültige Gold-Standard, eingesetzt.

2.2 Überlegungen zum erreichbaren Patientengut

Welchen Nutzen ein derartiger Fragebogen haben kann, zeigte sich bereits bei der Suche nach dermatologischen und allergologischen Praxen im Landkreis Regensburg. Zu Beginn der Studie im Jahr 2005 waren 34 Praxen dem örtlichen Telefonbuch zu entnehmen. Unter der Voraussetzung, dass jeder Dermatologe ca. 30-50 Psoriatiker betreut und dass alle Ps-Patienten jährlich untersucht werden, würden alleine im Landkreis Regensburg etwa 900-1500 Psoriasispatienten jährlich erfasst.



2.3 Das Studiendesign

Da wir ein arzt-unabhängiges, einfaches und wenig zeitaufwändiges Screening-Werkzeug entwickeln wollten, entschieden wir uns für die Formulierung eines Ja-Nein-Fragebogens, der durch das Ethikkomitee der Universitätsklinik Regensburg geprüft wurde (Antrag Nr. 04/165). In die Studie einbezogen wurden Ps-Patienten, die zur ambulanten oder stationären Versorgung in der dermatologischen Abteilung der Uniklinik Regensburg vorstellig wurden. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit einer bereits gesicherten PsA-Diagnose in den rheumatologischen Abteilungen mehrerer Kliniken eingeschlossen.

2.4 Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von Juni 2005 bis Februar 2007 wurde der Fragebogen an der Uniklinik Regensburg, dem Asklepios Klinikum Bad Abbach und der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim verteilt. Alle Patienten stimmten vor Teilnahme an der Studie schriftlich zu (siehe Datenschutzerklärung unten), woraufhin sie von ihrem behandelnden Arzt einen Patientenfragebogen (siehe 2.5.1) ausgehändigt bekamen und diesen ohne weitere Mithilfe oder Rücksprache mit dem Arzt ausfüllen mussten. Zur Validierung wurden die vom Patienten gemachten Angaben dann während der ambulanten Untersuchung oder stationären Visite durch einen Arzt überprüft. Nachdem dieser seine Anamnese und Untersuchung abgeschlossen hatte, wurde vom Arzt ein Ja-Nein-Fragebogen (siehe 2.5.2) ausgefüllt, der das zu diesem Zeitpunkt als Gold-Standard geltende Kriterienset nach Vasey und Espinoza beinhaltete. In derselben Weise wurde mit Patienten der Kontrollgruppe verfahren.

Schriftliche Einwilligung und datenschutzrechtliche Erklärung

Ich, _____ wurde von Dr. _____ über die

Klinische Studie zur Gelenkentzündung bei Patienten mit Schuppenflechte (Psoriasis)

eingehend aufgeklärt. Der Ablauf und der Zweck der Studie wurden mir erläutert. Über mögliche Risiken bin ich aufgeklärt worden. Ich habe die Patienteninformation und Einverständniserklärung gelesen und wurde darüber aufgeklärt, daß für mich als Studienteilnehmer ein Versicherungsschutz besteht.

Ich bin damit einverstanden, daß mein Hausarzt über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Meine Arzt/Ärztin hat mir Gelegenheit gegeben, weitere Fragen zu stellen. Ich hatte ausreichend Zeit zu dieser Entscheidung. Meine Einwilligung erfolgt freiwillig.

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an

- a) den Auftraggeber der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung;
- b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel/ und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

2) Unter der Voraussetzung, dass die Vertraulichkeit gewahrt bleibt und meine personenbezogenen Daten weder notiert noch weitergeleitet werden, erkläre ich mich weiterhin auch damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich wurde darauf hingewiesen, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne daß mir dadurch Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung entstehen. Eine Kopie der Patienteninformation und der unterschriebenen Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Hiermit stimme ich der Teilnahme an der oben genannten Studie zu:

Datum

Unterschrift des Patienten/der Patientin

Die Patientin/der Patient wurde von mir über die geplante Studie aufgeklärt

Datum

Unterschrift der aufklärenden Ärztin / des aufklärenden Arztes

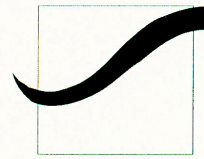
2.5 Die Fragebögen

2.5.2 Der Fragebogen für den Patienten

Der Patientenfragebogen wurde möglichst kurz und leicht verständlich gehalten, weshalb bis auf eine Frage jeweils eine Ja-Nein-Antwortmöglichkeit angeboten wurde. Die oben aufgeführten 12 Fragen wurden durch die Studienautoren erarbeitet und von mehreren erfahrenen Rheumatologen diskutiert. Die Fragen 1-3 zielen auf die typischen Symptome einer Arthritis ab, setzten jedoch durch ihre Formulierung „...schon einmal...“ nicht voraus, dass zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine aktive Gelenkentzündung vorhanden sein musste. Dies sollte der Möglichkeit eines intermittierenden Auftretens der PsA-Symptomatik gerecht werden. Die Fragen 4 bis einschließlich 7 zielten auf Veränderungen durch eine PsA ab, die dem Patienten in seinem alltäglichen Leben behindern (Dysfunktion der Gelenke) oder stören (Schmerzen). Frage 8 inkl. der zugehörigen Unterpunkte bezieht sich schließlich auf die axialen, den Kreuzschmerz verursachenden, entzündlichen Veränderungen der PsA. Die Unterpunkte a und b fragen typische Aspekte des entzündlichen Rückenschmerzes ab, mit in den frühen Morgenstunden am stärksten ausgeprägter Rückenschmerzsymptomatik, die sich unter Bewegung bessert.

2.5.1 Der Fragebogen für den behandelnden Arzt

Als Grundlage für die 10 Fragen des Arztbogens wurden die unter Punkt 1.8 beschriebenen Kriterien nach Vasey und Espinoza verwendet. Die unter Punkt 1.8 aufgeführten, aktuell gültigen CASPAR-Kriterien waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht. Um Übersetzungsfehler bei der Adaptation der Kriterien vom Englischen ins Deutsche auszuschließen, wurden alle Fragen unabhängig voneinander von verschiedenen Personen wieder ins Englische zurückübersetzt und das Ergebnis mit dem Originalwortlaut auf Übereinstimmung verglichen. Die beteiligten Dermatologen wurden durch einen, in die Studie involvierten Rheumatologen, in der richtigen Untersuchungstechnik bezüglich Gelenkschwellung und –schmerzen, insbesondere der DIP- und der axialen Gelenke, geschult.



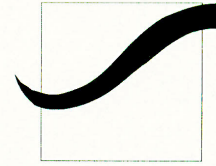
FRAGEBOGEN FÜR DEN/DIE PATIENTEN/PATIENTIN

Patientenetikett

Heutiges Datum

JA NEIN

1. Haben Sie schon einmal **Gelenkschmerzen** gehabt, die mit einer **Schwellung** eines Gelenkes einhergingen? JA NEIN
2. Haben Sie schon einmal **Gelenkschmerzen** gehabt, die mit einer **Rötung** eines Gelenkes einhergingen? JA NEIN
3. Fühlten sich schon mal Ihre **Gelenke nach dem Aufwachen morgens steif** an?
 Wenn ja, **wie lange hielt/hält diese Steifigkeit an**? Minuten
4. Haben Sie schon einmal daran gedacht, dass Sie an einer **Gelenkerkrankung** leiden könnten? JA NEIN
5. Haben Sie schon einmal einen Arzt wegen **Gelenkbeschwerden** kontaktiert? JA NEIN
6. Wurde bei Ihnen jemals die **Diagnose** einer **Arthritis** gestellt? JA NEIN
7. Haben Sie schon einmal **Medikamente** zur Behandlung von Gelenkschmerzen eingenommen? JA NEIN
8. Litten Sie schon einmal an **mindestens 3 Tagen der Woche** an **Rücken-** oder **Gesäßschmerzen**? JA NEIN
 Wenn ja, waren oder sind diese Rücken- oder Gesäßschmerzen ...
 ...**in den frühen Morgenstunden** am **schlimmsten**? JA NEIN
 ...**bessern** sich diese bei **Bewegung**? JA NEIN
 ...**dauern** diese **in Ruhe** an? JA NEIN
 ...gehen diese mit einer **Steifigkeit am Morgen** einher? JA NEIN



*Evaluation eines Patienten-Fragebogens zur Diagnose einer Psoriasis Arthritis
bei Patienten mit Psoriasis*

FRAGEBOGEN FÜR DEN BEHANDELNDEN ARZT

Patientenetikett

Heutiges Datum

Oben genannte/r Patient/in zeigt folgende Symptomatik und/oder Parameter:

JA NEIN

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Psoriatische Haut oder Nägelveränderungen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Schmerzen und weiche Schwellung der distalen interphalangealen Gelenke seit mehr als 4 Wochen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Schmerzen und weiche Schwellung von Gelenken mit asymmetrischem Verteilungsmuster seit mehr als 4 Wochen? (einschließlich "Wurstfinger") | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Schmerzen und weiche Schwellung von peripheren Gelenken mit symmetrischem Verteilungsmuster seit mehr als 4 Wochen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Röntgenologische Veränderungen:
"Pencil in cup"-Deformität oder "Morgensternbild" der distalen Phalangen oder knöcherne Reaktionen im Sehnenansatzbereich oder Ankylosen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Klinische Zeichen einer Enthesitis oder Enthesitis gesichert durch MRT oder Sono oder Röntg | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Seit mehr als 4 Wochen Rückenschmerzen plus Steifigkeit und Einschränkung des Bewegungsumfanges der Wirbelsäule? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Symmetrische Sacroiliitis vom röntgenologischen Grad II (nach New York-Kriterien)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Unilaterale Sacroiliitis vom röntgenologischen Grad III oder IV (nach New York-Kriterien)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Positive Rheumafaktoren >1:320 oder anti-CCP? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*Bitte händigen Sie dem oben genannten Patienten den beigefügten
"Patientenfragebogen" aus!*

2.6 Auswertung der Daten

Die Sammlung der Daten erfolgte mittels MS-Excel-Software (Version 2007). Hierzu wurden die Fragebögen kodiert. Ein Kreuz im Feld „JA“ wurde mit der Zahl 1 in die Tabelle übernommen, entsprechend erfolgte die Vergabe der Zahl 2 bei einer „NEIN“-Antwort. Hatten Patienten auf eine Frage nicht geantwortet, so wurden sie ebenso als „NEIN“-Antwort gewertet. Diese Kodierung erfolgte sowohl für den Arzt-, als auch für den Patientenfragebogen. Der im Patientenfragebogen zu benennende Zahlenwert in Minuten für das Anhalten der Morgensteifigkeit unter Frage 3 wurde übernommen, wenn die Frage 3 selbst mit „JA“ beantwortet wurde. Der fertige Datensatz wurde mithilfe des Programms SPSS Version 15 für Windows ausgewertet. Vergleiche zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht oder Studien- und Kontrollgruppe im Bezug auf die Parameter Geschlecht, Alter und Dauer der Ps-Symptomatik wurden durch Verwendung des nicht-parametrischen Mann-Whitney-Tests angestellt, ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant gewertet. Ein Patient wurde als PsA-positiv gewertet, wenn er die Kriterien nach Vasey und Espinoza im Arztfragebogen erfüllte. Dementsprechend galt ein Patient als PsA-positiv, wenn er eine psoriatische Haut- oder Nagelveränderung zeigte und mindestens eine JA-Antwort bezüglich der peripheren oder axialen Symptomatik im Arzt-Fragebogen angegeben wurde. Der Patientenbogen-Datensatz wurde im Anschluss einer receiver operating curve (ROC)-Analyse unterzogen. Hierbei wurden auch die korrespondierenden Flächen unter der Kurve (AUC) für alle Fragen und speziellen Fragenkombinationen berechnet. Aus dem so erhaltenen Graphen, bzw. den Koordinaten der ROC-Kurve wurde schließlich ein Summen-Cut-Off bestimmt, bei dem der Test die beste Verknüpfung aus Sensitivität und Spezifität zeigte.

Beispiele für die Fragebogenkodierung:

UNIKLINIKUM REGENSBURG

FRAGEBOGEN FÜR DEN/DIE PATIENTEN/PATIENTIN

Patientenetikett _____

Heutiges Datum _____

	JA	NEIN
1. Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer Schwellung eines Gelenkes einhergingen?	X	
2. Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer rotung eines Gelenkes einhergingen?		X
3. Fühlen sich schon mal Ihre Gelenke nach dem Aufwachen morgens steif an? Wenn ja, wie lange hielt/die Steifigkeit an?	X	
	15	Minuten
4. Haben Sie schon einmal daran gedacht, dass Sie an einer Gelenkerkrankung leiden könnten?	X	
5. Haben Sie schon einmal einen Arzt wegen Gelenksbeschwerden kontaktiert?	X	
6. Würde bei Ihnen jemals die Diagnose einer Arthritis gestellt?		X
7. Haben Sie schon einmal Medikamente zur Behandlung von Gelenkschmerzen eingenommen?		X
8. Litten Sie schon einmal an mindestens 3 Tagen der Woche an Rücken- oder Gesäßschmerzen ? Wenn ja, waren oder sind diese Rücken- oder Gesäßschmerzenin den frühen Morgenstunden am schlimmsten? ...bessern sich diese bei Bewegung? ...verschlimmern diese in Ruhe an? ...gehen diese mit einer Steifigkeit am Morgen einher?	X	
	X	
		X
		X

UNIKLINIKUM REGENSBURG

FRAGEBOGEN FÜR DEN/DIE PATIENTEN/PATIENTIN

Patientenetikett _____

Heutiges Datum _____

	JA	NEIN
1. Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer Schwellung eines Gelenkes einhergingen?	1	
2. Haben Sie schon einmal Gelenkschmerzen gehabt, die mit einer rotung eines Gelenkes einhergingen?		2
3. Fühlen sich schon mal Ihre Gelenke nach dem Aufwachen morgens steif an? Wenn ja, wie lange hielt/die Steifigkeit an?	1	
	15	Minuten
4. Haben Sie schon einmal daran gedacht, dass Sie an einer Gelenkerkrankung leiden könnten?	1	
5. Haben Sie schon einmal einen Arzt wegen Gelenksbeschwerden kontaktiert?	1	
6. Würde bei Ihnen jemals die Diagnose einer Arthritis gestellt?		2
7. Haben Sie schon einmal Medikamente zur Behandlung von Gelenkschmerzen eingenommen?		2
8. Litten Sie schon einmal an mindestens 3 Tagen der Woche an Rücken- oder Gesäßschmerzen ? Wenn ja, waren oder sind diese Rücken- oder Gesäßschmerzenin den frühen Morgenstunden am schlimmsten? ...bessern sich diese bei Bewegung? ...verschlimmern diese in Ruhe an? ...gehen diese mit einer Steifigkeit am Morgen einher?	1	
	1	
		2
		2

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der Zeit von Juli 2005 bis Februar 2007 wurden insgesamt 100 Fragebögen von Ps-Patienten, die sich an der Uniklinik Regensburg in der dermatologischen Abteilung vorstellten, gesammelt. In die Kontrollgruppe – akquiriert durch die rheumatologischen Abteilungen - konnten 44 Patienten mit einer vorher bereits diagnostizierten und gesicherten PsA aufgenommen werden. Wie aus folgender Tabelle ersichtlich, gab es beim Patientenkollektiv keine Unterschiede in der prozentualen Geschlechtsverteilung zwischen Studien- und Kontrollgruppe. Innerhalb der Kontrollgruppe fand sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,007$) im Durchschnittsalter der männlichen Teilnehmer. Dieses war niedriger als das der weiblichen Teilnehmerinnen in dieser Gruppe. Auffällig war ebenso ein Unterschied in Bezug auf die Krankheitsdauer bei Männern. Diese war in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kürzer.

	Studiengruppe (n=100)		Positive Kontrollgruppe (n=44)		
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	
Geschlecht					
Patientenzahl	59	41	25	19	
Durchschnittsalter (+/- SD) in Jahren	50.4 +/-14.9	54.6 +/- 14.2	44.2 +/-15.3 *	55.9 +/-11.4 *	* $p=0.007$
Durchschnittliche (+/- SD) Zeit seit erster Ps-Manifestation in Jahren	16.0 +/-12.6**	19.1 +/-17.4	24.4 +/-13.0**	19.0 +/-17.7	** $p=0.023$

Tabelle 3: Aufgeführt ist die Verteilung der Patienten in Studien- und Kontrollgruppe, jeweils getrennt nach Geschlecht. Darunter findet sich die Angabe des Durchschnittsalters und der durchschnittlichen Zeit seit erster Ps-Manifestation.

3.2 Auswertung des Arztfragebogens

Aufgrund der Voraussetzung, dass nur Patienten in die Studie integriert werden sollten, die sich aufgrund einer Ps beim Dermatologen vorstellten, wurde die Frage 1 mit 100% JA durch den behandelnden Arzt angegeben. Die Fragen 2-4, die auf eine entzündliche Arthritis zum Zeitpunkt der Untersuchung abzielten, wurden zu 18% bis 29% positiv beantwortet. Überraschend zeigte sich das Ergebnis für dieselben Fragen in den rheumatologischen Einrichtungen höher. Hier wurden trotz laufender Behandlung positive Antworten in 41% bis 57% angekreuzt. Im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe findet man eine geringere Anzahl an radiologisch untersuchten Patienten bei dermatologisch vorstellig gewordenen Patienten (Frage 5). Das gleiche Ergebnis zeigte auch Frage

6, die sich auf eine axiale Symptomatik bezog. Dies lässt sich dadurch erklären, dass durch das Ethikkomitee radiologische Untersuchungen bei Patienten ohne bisherige entzündliche Beschwerden z.B. im Wirbelsäulenbereich, als nicht indiziert und damit unethisch betrachtet wurden. Deshalb wurden auch keine radiologischen Untersuchungen bei Patienten durchgeführt, die bis zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Anzeichen einer Entzündung peripherer oder sakroiliakaler Gelenke zeigten. Bei 30% der durch Rheumatologen in die Kontrollgruppe aufgenommenen Patienten konnten jedoch typische radiologische Veränderungen (positiv beantwortete Frage 5) gefunden werden, davon wiederum in 7% der Fälle milde sakroiliakale Auffälligkeiten (Grade 2 gemäß den New York Kriterien, entsprechend Frage 7 und 8).

Nr.	Frage	Ja (%)	Nein (%)	Ja (%)	Nein (%)
		Dermatologie N=100		Rheumatolog. N=44	
1	Psoriatische Haut und Nagelveränderungen?	100	0	100	0
2	Schmerzen und weiche Schwellung der distalen interphalangealen Gelenke seit mehr als 4 Wochen?	29	71	57	43
3	Schmerzen und weiche Schwellung von Gelenken mit asymmetrischem Verteilungsmuster oder Auftreten eines „Wurstfingers“ seit mehr als 4 Wochen?	18	82	57	43
4	Schmerzen und weiche Schwellung von peripheren Gelenken mit symmetrischem Verteilungsmuster seit mehr als 4 Wochen?	20	80	41	59
5	Röntgenologisch vorliegende Befunde: „Pencil-in-Cup“-Deformität, „Morgensternbild“ der distalen Phalangen oder knöcherne Reaktion im Sehnenansatzbereich oder Ankylosen?	7	93	30	70
6	Seit mehr als 4 Wochen Rückenschmerzen plus Steifigkeit und Einschränkung des Bewegungsumfanges der Wirbelsäule?	22	78	46	54
7	Symmetrische Sacroiliitis vom röntgenologischen Grad 2 (New-York-Kriterien)?	0	100	7	93
8	Unilaterale Sacroiliitis vom röntgenologischen Grad 3 oder 4 (New-York-Kriterien)?	0	100	0	100
9	Rheumafaktor-Titer positiv?	0	100	4	96

Tabelle 4 zeigt die Angaben der behandelnden Ärzte zu den Kriterien nach Vasey & Espinoza in Prozent.

3.3 Auswertung des Patientenfragebogens

Da alle 12 Fragen von jedem Patienten korrekt ausgefüllt wurden, konnten diese auch komplett in die Auswertung einbezogen werden. Die prozentualen Werte sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt. Auffällig war, dass bereits 46% der bei den Dermatologen vorstellig gewordenen Patienten schon einmal Gelenks Schmerzen hatten, die in 31% sogar mit einer Rötung einhergingen. 50% der Studienpatienten gaben an, bereits unter einer morgendlichen Steifigkeit zu leiden oder Schmerzmittel gegen Gelenks Schmerzen eingenommen zu haben (Fragen 3 bis 7). 46% der durch Dermatologen untersuchten Patienten litten zudem bereits unter Gesäß- und/oder Rückenschmerzen. Betrachtet man jedoch die genaueren Fragen 8a bis 8d, die einen entzündlichen Prozess im Rückenbereich widerspiegeln sollen, so gaben diese Patienten hier nur in 21% bis 29% positive Antworten.

Nr	Frage	Ja	Nein	Ja	Nein
		Dermatologie N=100		Rheumatol. N=44	
1	Haben sie schon einmal Gelenks Schmerzen gehabt, die mit einer Schwellung eines gelenkes einhergingen?	46	54	89	11
2	Haben Sie schon einmal Gelenks Schmerzen gehabt, die mit einer Rötung eines Gelenkes einhergingen?	31	69	77	23
3	Fühlen sich Ihre Gelenke nach dem Aufwachen morgens steif an?	54	46	89	11
4	Haben Sie schon einmal daran gedacht, dass Sie an einer Gelenkserkrankung leiden könnten?	52	48	91	9
5	Haben Sie schon einmal einen Arzt wegen Gelenks Beschwerden aufgesucht?	51	49	93	7
6	Wurde bei Ihnen jemals die Diagnose einer „Arthritis“ gestellt?	21	79	82	18
7	Haben Sie schon einmal Medikamente zur Behandlung von Gelenks Schmerzen eingenommen?	52	48	89	11
8	Leiden Sie an Rücken- oder Gesäßschmerzen? Wenn ja, sind diese Schmerzen...	46	54	82	18
8a	...in den frühen Morgenstunden am schlimmsten?	24	76	66	34
8b	...bessern sich diese bei Bewegung?	29	71	61	39
8c	...dauern diese in Ruhe an?	21	79	64	36
8d	...gehen diese mit einer Steifigkeit am Morgen einher?	25	75	59	41

Tabelle 5 zeigt die Angaben der untersuchten Patienten im RPsAF mit prozentualen Anteilen. Die Fragen 1-7 zielen hierbei auf das Vorliegen einer peripheren Beteiligung ab, wohingegen die Frage 8 eine axiale Symptomatik eruieren soll.

3.4 ROC-Analysen

3.4.1 Daten der dermatologisch untersuchten Studiengruppe

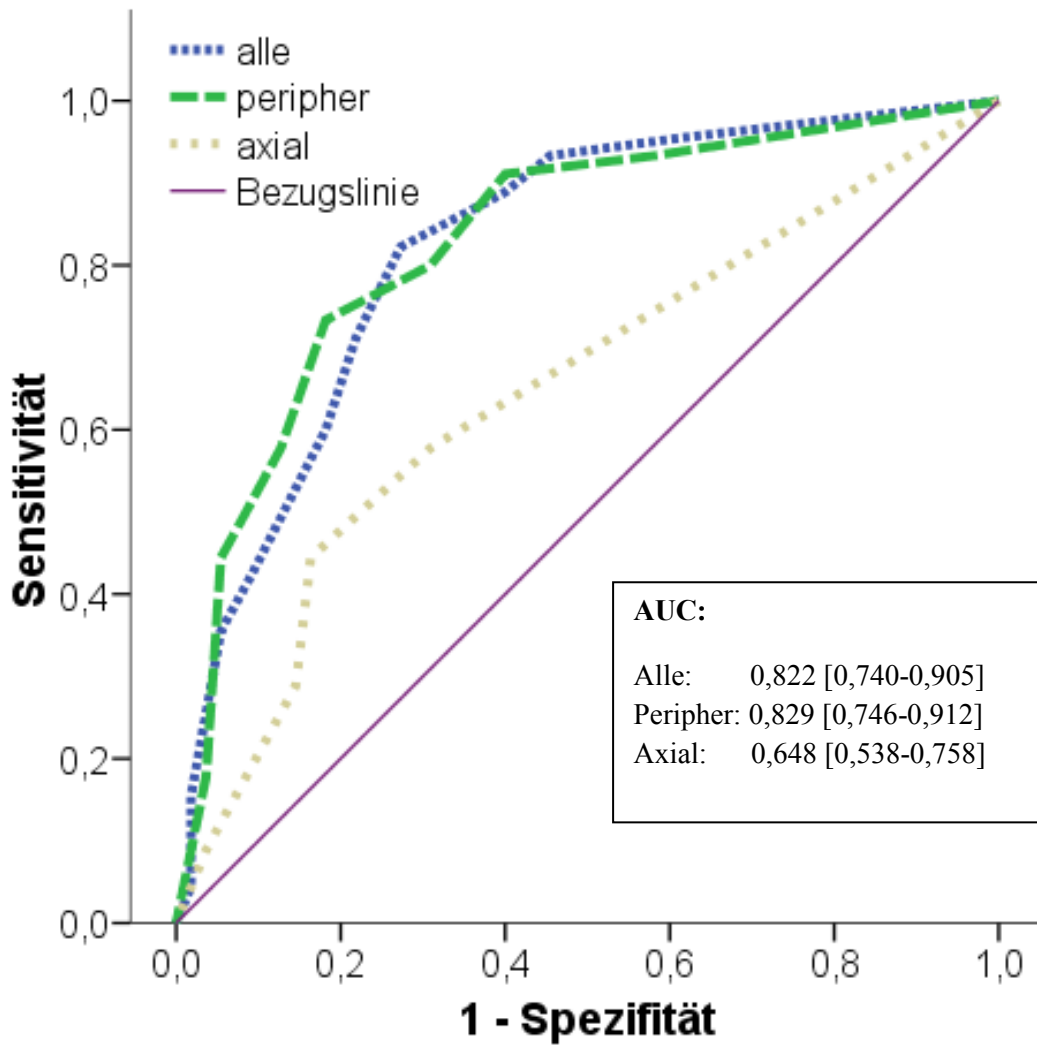
Die ROC-Analyse wurde für alle Fragen und einer Kombination von Fragen bezüglich der peripheren und der axialen Beteiligung durchgeführt. Bei Verwendung aller Fragen aus dem Patientenbogen zeigte sich die AUC zu 0,822 (95% asymptotisches Konfidenzintervall 0,740 - 0,905), was einer guten diagnostischen Güte für den Patientenfragebogen entspricht. Bezog man in die Analyse nur die Fragen 1-7 zur peripheren Gelenksmanifestation ein, so stieg die AUC auf 0,829 (95% asymptotisches Konfidenzintervall 0,746 - 0,912). Auch andere Kombinationen, jeweils die Fragen 1-3 (periphere Beteiligung) beinhaltend, zeigten ähnliche Ergebnisse. Jedoch zeigte die Betrachtung der Fragen rein zur axialen Beteiligung (Fragen 8a-d) eine unzureichende diagnostische Aussagekraft. Die AUC wurde hierbei mit 0,648 (95% asymptotisches Konfidenzintervall 0,538 - 0,758) bestimmt. Da die PsA jedoch neben peripheren auch axiale Manifestationen zeigt, entschieden wir uns für eine Verwendung aller Fragen zur Berechnung eines Cut-Off-Wertes. Dieser stellt die Mindestanzahl der vom Patienten mit Ja zu beantwortenden Fragen dar, bei der eine PsA mit hoher Spezifität und Sensitivität als wahrscheinlich angenommen werden darf. Aus unseren Daten ermittelte sich dieser Wert zu gleich größer oder gleich 4 positiv beantworteten Fragen. Die Sensitivität hierbei berechnete sich aus der AUC mit 89% bei einer gleichzeitigen Spezifität von 73%.

Fragenkombinationen Studiengruppe	AUC	Standard- abweichung	Asymptotische Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Alle	0.822	0.042	<0.0001	0.740	0.905
Nr. 1 – 7 (peripher)	0.829	0.042	<0.0001	0.746	0.912
Nr. 8 – 8d (axial)	0.648	0.056	0.011	0.538	0.758

Fragenkombinationen Kontrollgruppe	AUC	Standard- abweichung	Asymptotische Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Alle	0.907	0.053	0.020	0.802	1.011
Nr. 1 – 7 (peripher)	0.882	0.081	0.029	0.724	1.040
Nr. 8 – 8d (axial)	0.646	0.211	0.402	0.233	1.060

Tabellen 6 und 7: Dargestellt sind die Ergebnisse der ROC-Analyse für die Studiengruppe (Tab. 6 oben) und für die Kontrollgruppe (Tab. 7 unten)

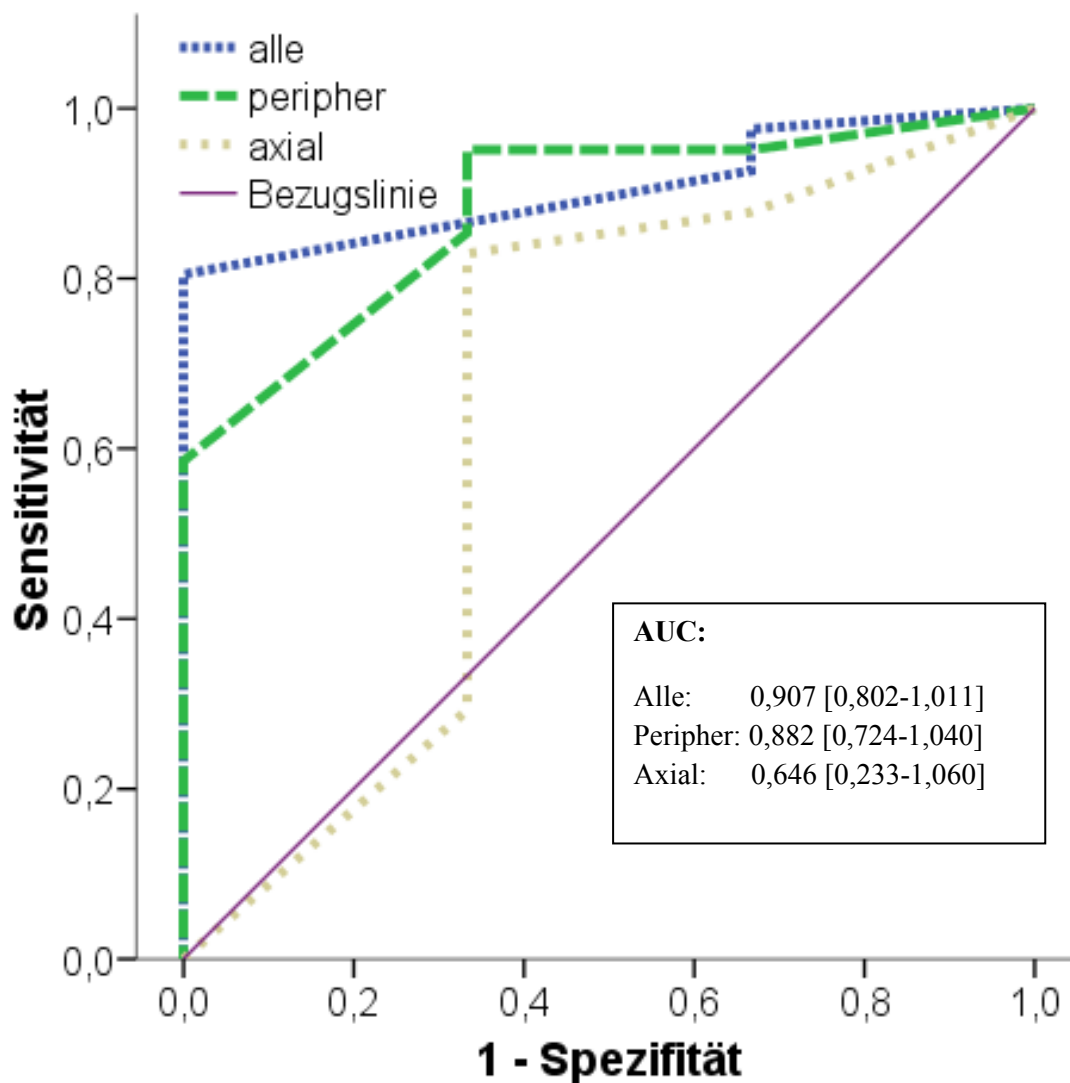
Grafik 1: Dargestellt ist die ROC-Analyse von 3 Fragenkombinationen bezüglich der peripheren Beteiligung, der axialen Beteiligung, bzw. eine Kombination aller Fragen des RPsAF von Probanden aus der dermatologischen Klinik. AUC = Area under the curve, alle = Fragen betreffend peripherer und axialer Beteiligung, peripher = Fragen betreffend peripherer Beteiligung, axial = Fragen betreffend axialer Beteiligung



3.4.2 Daten der rheumatologisch untersuchten Kontrollgruppe

Um die diagnostischen Güte des Fragebogens weiter zu untersuchen, führten wir zusätzlich eine ROC-Analyse des Datensatzes aus der Kontrollgruppe durch. Die AUC hierbei wurde mit 0,907 (95% Asymptotisches Konfidenzintervall 0,802 – 1,011) für alle Fragen bestimmt. Auch hier fand sich eine unzureichende Testgüte bei alleiniger Betrachtung der axialen Beteiligung. Die genauen Ergebnisse können der Tabelle 7 unter Punkt 3.4.1 entnommen werden.

Grafik 2: Dargestellt ist die ROC-Analyse des Datensatzes der Kontrollgruppe. Abkürzungen wie in Grafik 1



Koordinaten der Kurve (Dermatologie)

Variable(n) für Testergebnis	Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität
PD_alle	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,956	,618
	1,5000	,933	,455
	2,5000	,889	,400
	3,5000	,822	,273
	4,5000	,711	,218
	5,5000	,600	,182
	6,5000	,422	,091
	7,5000	,356	,055
	8,5000	,156	,018
	9,5000	,089	,018
	10,5000	,044	,018
12,0000	,000	,000	
PD_peripher	-1,00	1,000	1,000
	,50	,933	,582
	1,50	,911	,400
	2,50	,800	,309
	3,50	,733	,182
	4,50	,578	,127
	5,50	,444	,055
	6,50	,178	,036
8,00	,000	,000	
PD_axial	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,578	,309
	1,5000	,444	,164
	2,5000	,289	,145
	3,5000	,089	,036
5,0000	,000	,000	

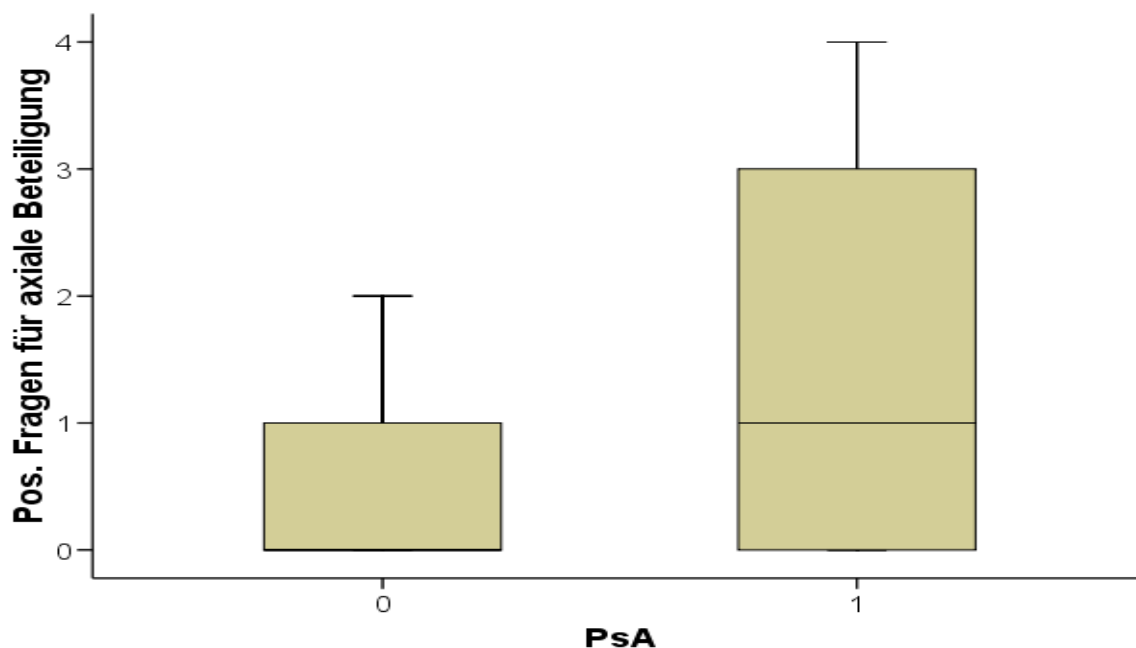
Koordinaten der Kurve (Rheumatologie)

Variable(n) für Testergebnis	Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität	
PR_alle	1,0000	1,000	1,000	
	3,5000	,976	,667	
	5,5000	,951	,667	
	6,5000	,927	,667	
	7,5000	,805	,000	
	8,5000	,659	,000	
	9,5000	,366	,000	
	10,5000	,195	,000	
	12,0000	,000	,000	
	PR_peripher	1,0000	1,000	1,000
		2,5000	,951	,667
		3,5000	,951	,333
4,5000		,927	,333	
5,5000		,854	,333	
6,5000		,585	,000	
8,0000	,000	,000		
PR_axial	-1,0000	1,000	1,000	
	,5000	,878	,667	
	1,5000	,829	,333	
	2,5000	,561	,333	
	3,5000	,293	,333	
5,0000	,000	,000		

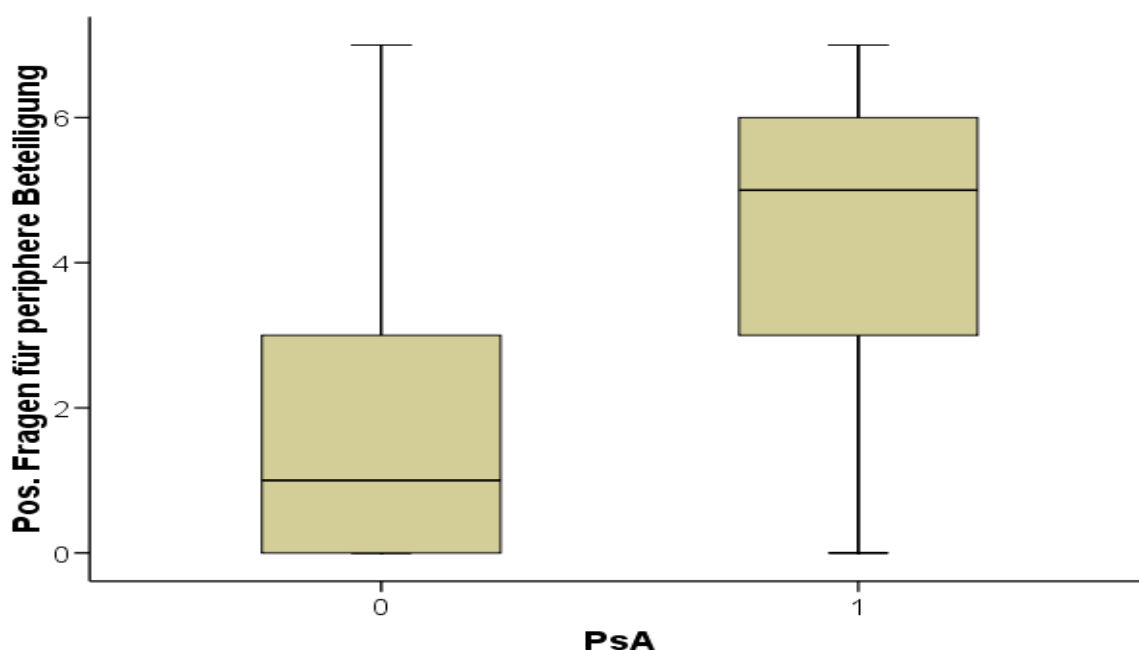
Tabellen 8 und 9: Dargestellt sind die zu den Graphen 1 und 2 gehörenden Punktkoordinaten der ROC-Analyse des RPsAF. Tabelle 8 (links) zeigt die Ergebnisse für das dermatologische Patientengut, Tabelle 9 (rechts) zeigt die Berechnungen für das rheumatologische Patientengut.

Die Analyse zeigte, dass ein Summen-Cut-Off Wert von ≥ 4 positiv beantworteten Fragen im RPsAF in der Dermatologie die beste Sensitivität (89%) und Spezifität (73%) liefert. Dies soll mit den folgenden Box-Blot-Diagrammen zum Summenscore nochmals deutlich gemacht werden. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf das Diagramm für den Summenscore aus peripheren und axialen Beteiligungen zu legen, welches den Cut-off-Wert von ≥ 4 positiv beantworteten Fragen am besten veranschaulicht.

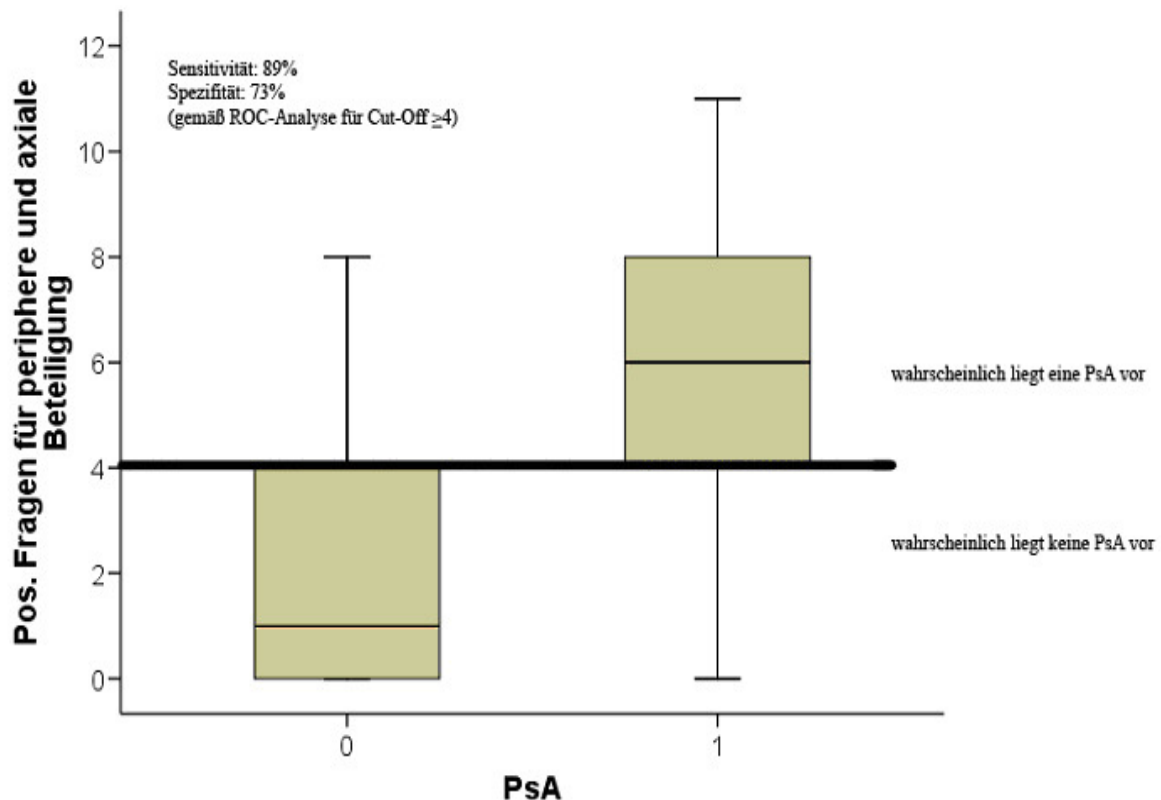
Summenscores aus dem RPsAF mit Cut-off Wert für das wahrscheinliche Vorliegen einer PsA



Grafik 3 und 4: Abgebildet ist jeweils ein Box-Blot für den Summenscore des RPsAF aus der Dermatologie. Auf der y-Achse sind die Anzahl der von Patienten positiv beantworteten Fragen bezüglich der axialen Beteiligung (oben) und der peripheren Beteiligung (unten) aufgetragen. Auf der x-Achse entspricht „0“ einem Ausschluss für das Vorliegen einer PsA im Arztfragebogen, „1“ hingegen steht für das Vorliegen einer PsA im Arztfragebogen (jeweils zugrunde gelegt sind die Kriterien nach Vasey und Espinoza). Die Box wird oben von der 75%, unten von der 25% Perzentile begrenzt. Das ebenfalls aufgetragene Intervall wird oben von der 95%, unten von der 5% Perzentile begrenzt. Horizontal ist in den Boxen der Median aufgetragen.



Grafik 5: Abgebildet der Box-Blot für den Summenscore des RPsAF aus der Dermatologie. Auf der y-Achse sind die Anzahl der von Patienten positiv beantworteten Fragen bezüglich der axialen und peripheren. (Nähere Erklärung zur Entstehung des Diagramms vgl. Beschreibung Grafiken 3 und 4)



3.4.3 Vergleich zwischen PsA positiven Patienten gemäß Kriterien nach V&E und Cut-Off-Wert ≥ 4 im Patientenfragebogen

Bezogen auf den Gold-Standard nach Vasey und Espinoza zeigten sich 45 der 100 Patienten, die sich in der Dermatologie vorgestellt hatten, positiv für das Vorliegen einer PsA. Wendet man den Patientenfragebogen mit dem genannten Cut-Off-Wert von größer oder gleich 4 positiv beantworteten Fragen an, so wären 52 der 100 Patienten für eine PsA positiv getestet. Ein Vergleich in der Kontrollgruppe zeigt ein Vorliegen der PsA in 93% (V&E Kriterien) bzw. 95% (Summen-Cut-Off). Diese durchaus vergleichbaren Werte finden sich auch in der untenstehenden Tabelle nochmals veranschaulicht.

Gruppe	Studiengruppe (n=100)		Kontrollgruppe (n=44)	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Patientenzahl	59	41	25	19
PsA-positiv bezogen auf die V&E-Kriterien	25 (42.4%)	20 (48.8%)	24 (96.0%)	17 (89.5%)
PsA-positiv bezogen auf ≥ 4 positive Antworten im Fragebogen	28 (47.5%)	24 (58.5%)	24 (96.0%)	18 (94.7%)

Tabelle 10: Dargestellt ist der Vergleich zwischen Verwendung der Kriterien nach V&E und der Anwendung des RPsAF mit einem Cut-Off größer oder gleich 4, sowohl für die Studien-, als auch für die Kontrollgruppe.

4 Diskussion

Das Ziel unserer Studie war es, einen einfachen Screening-Fragebogen für eine PsA bei Ps-Patienten zu entwickeln, der von diesen allein ausgefüllt und ohne einen wesentlichen Zeitaufwand vom behandelnden Arzt ausgewertet werden kann.

Das Patientengut zeigte eine leichte Prädominanz für eine PsA beim männlichen Geschlecht, sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe, die jedoch im Rahmen bisheriger Veröffentlichungen liegt^{160 161 162}. Das Durchschnittsalter der Männer im Vergleich zu den Frauen innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich signifikant jünger, wobei der Krankheitsverlauf bei Männern der Kontrollgruppe signifikant länger war als bei Männern in der dermatologischen Studiengruppe. Dieser Zusammenhang zwischen gehäufterem Auftreten einer PsA bei länger dauerndem Krankheitsverlauf wurde bereits in einer Studie untersucht. Hier zeigte sich bei nahezu 70% der Patienten eine Arthritis bei einem durchschnittlich mehr als 12 Jahre andauernden Krankheitsverlauf¹⁶³. Die nähere Untersuchung dieser Korrelation war jedoch nicht Sinn und Zweck unserer Arbeit, sondern vielmehr die Etablierung eines Patientenfragebogens zum Screening auf eine PsA. In keiner Gruppe fanden sich Unterschiede im Durchschnittsalter oder in der Krankheitsverlaufsdauer bei den Frauen. Ebenso fand sich unter den männlichen Patienten in der Studiengruppe eine PsA-Prävalenz von 42,4%, was jedoch im Rahmen bisheriger Studienergebnisse liegt^{164 165}.

Erfreulicherweise konnten alle an der Studie teilnehmenden Patienten den Fragebogen komplett ausfüllen. In der Kontrollgruppe zeigten nur 7% der Patienten radiologische Zeichen einer Sakroiliitis, obwohl 60% der Patienten in ihrem Fragebogen angaben, Beschwerden im Sinne des entzündlichen Rückenschmerzens zu haben. Zum Teil lässt sich dieser Unterschied damit erklären, dass die überwiegend jungen Patienten mit kurzer Krankheitsdauer meist nur konventionell radiologisch untersucht wurden. Daher standen MR-Bilder bei Studienteilnahme nicht zur Verfügung. Zudem ist die Klinik der axialen Beschwerden meist weniger stark ausgeprägt als bei der ankylosierenden Spondylitis, weswegen sie häufig übersehen werden¹⁶⁶. Zudem zeigen neuere Studien, dass die Kriterien nach Calin¹⁶⁷ für den entzündlichen Rückenschmerz nicht sensitiv genug sind, wenn sie nicht in Kombination mit anderen neuen Kriterien sets verwendet werden^{168 169}. Trotzdem ist der Einsatz der MR-Bildgebung bislang zur Detektion entzündlicher Prozesse, insbesondere im Wirbelsäulenbereich empfohlen, jedoch ist diese Untersuchung in keinem der oben genannten Kriterien sets gefordert und war deshalb auch in unserer Studie nicht explizit gewünscht oder vorausgesetzt. Die MR-Bildgebung wird dennoch immer wichtiger, insbesondere bei der Untersuchung von entzündlichen Vorgängen in klinischen Studien, da sie wesentlich sensitiver in der Detektion von aktiven und subklinischen Entzündungen ist, als alle anderen konventionellen Bildgebungstechniken¹⁷⁰.

In der Studiengruppe fanden sich weder konventionelle Bilder, noch MR-Aufnahmen der Wirbelsäule, obwohl etwa 1/3 der Patienten über entzündliche Rückenschmerzen klagte. Dies zeigt, dass in der dermatologischen Untersuchungspraxis Ps-Patienten nicht bezüglich dieser Symptome näher untersucht werden, was wiederum für die Notwendigkeit eines geeigneten Screening-Tools spricht. Patienten, die in unserem Test für das mögliche Vorliegen einer PsA qualifiziert wurden, sollten von einem Rheumatologen gesehen werden, welcher dann eine entsprechende Abklärung durchführt. Ebenso sollten diese Patienten für weitere Studien zur PsA rekrutiert werden.

Um die diagnostische Güte unseres Fragebogens zu erfahren wurden die Daten der Patientenfragebögen einer ROC-Analyse zugeführt. Die Patienten galten dabei als PsA-positiv, wenn sie dem zu dieser Zeit gültigen Gold-Standard nach Vasey und Espinoza entsprachen. Das beste Ergebnis fand sich hierbei für eine Kombination von Fragen, die die periphere Symptomatik der PsA prüfen. Auffällig hierbei war auch, dass eine Betrachtung nur der Fragen zur axialen Symptomatik eine unzureichende Testgüte erbrachte. Wurden alle Fragen in die ROC-Analyse übernommen, so zeigte sich in der Kontrollgruppe (rheumatologisch untersuchte Patienten) eine AUC von mehr als 0,9, was einer exzellenten Qualität des Fragebogens entspricht. Dies gilt insbesondere, da es sich um einen Laien- bzw. Patientenfragebogen handelt. Ebenso konnte das Ergebnis in der Studiengruppe (dermatologische Patienten) als gut bezeichnet werden. Die AUC wurde hierbei für alle Fragen mit mehr als 0,8 berechnet. Es spielte statistisch keine signifikante Rolle, ob die Fragen zur axialen Symptomatik nun integriert oder nicht berücksichtigt wurden. Diese Beobachtung steht im Einklang

mit bereits veröffentlichten Studien, die zeigten, dass die Anzahl an diagnostizierten Wirbelsäulenbeteiligungen höher ist, wenn systemische radiologische Untersuchungen bei Patienten durchgeführt wurden¹⁷¹.

Aus den Koordinaten des ROC-Analysegraphen wurde nun ein optimaler Summen-Cut-Off-Wert von gleich oder mehr als 4 positiv beantworteten Fragen ermittelt. Die Sensitivität liegt dabei bei 89% bei einer gleichzeitig hohen Spezifität von 73%. Wie unter Punkt 3.4.3 zu finden, zeigten sich hiermit ähnliche Werte im Vergleich zum damals gültigen Gold-Standard nach Vasey und Espinoza. Da diese Ergebnisse rein aus den Antworten der Patienten gewonnen wurden, ohne dass ein Arzt beim Ausfüllen des Bogens geholfen hatte, betrachten wir diesen Screening-Fragebogen als ein sehr gut geeignetes Werkzeug für die tägliche klinische Routineuntersuchung, sowohl in der niedergelassenen Praxis, als auch an einer Universitätsklinik. Ein weiterer Vorteil des Fragebogens ist, dass er weder zusätzlich Zeit des Dermatologen in Anspruch nimmt, jedoch diesem gleichzeitig viele Ps-Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität selektiert, die einem Rheumatologen zur weiteren Abklärung einer PsA vorgestellt werden sollten. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die im Fragebogen positiv getesteten Patienten nicht anschließend von einem Rheumatologen auf das tatsächliche Vorliegen einer Arthritis untersucht wurden. Diese Untersuchungen werden sich jedoch zur Validierung des Fragebogens anschließen. Diese wird sich wahrscheinlich schwierig gestalten, da mit der Frageformulierung „...schon einmal...“ auch eine undulierende oder latente Arthritis erfasst werden kann, was jedoch im Sinne des Fragebogens ist, da er als Screening-Tool insbesondere die Frühformen einer PsA einbeziehen soll. Möglicherweise ist, wie bei der RA, durch eine frühe Therapie auch mit einem deutlich besseren Langzeitbehandlungserfolg zu rechnen. Dies kann in Folgestudien untersucht werden. Darüber hinaus könnten bei Patienten mit einer latenten/undulierenden Arthritis in Longitudinalstudien Prognoseparameter herausgearbeitet werden.

5 Zusammenfassung

Der frühen Diagnostik und Therapie von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen kommt eine besonders hohe Bedeutung zu, da in der Frühphase der Entzündung ein besseres Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie sowie eine bessere Prognose der Erkrankung erreichbar ist. Unklar ist, bei welchen Patienten sich ein schwerer Arthritisverlauf ohne Behandlung einstellen wird, da bislang noch keine guten Prognosekriterien definiert wurden. Daher wurde im Zuge dieser Arbeit der Regensburger PsA-Fragebogen (RPsAF) für Patienten entwickelt. Dieser sollte anhand von möglichst wenigen,

einfachen Fragen das Kollektiv von Psoriatikern auf das wahrscheinliche Vorliegen einer PsA untersuchen, um diese Patienten einer genaueren Abklärung und ggf. Behandlungen einer eventuell vorliegenden Gelenkbeteiligung zuzuführen. Hierzu wurden 12 Fragen für den Patienten formuliert, die sich sowohl auf die periphere, als auch die axiale Symptomatik bei PsA beziehen. Als Einschlusskriterium wurde das Vorliegen einer Psoriasis definiert. Zusätzlich wurde jeder dieser Patienten von einem Arzt untersucht, der ebenfalls einen Katalog aus 10 Fragen gemäß der Kriterien nach Vasey und Espinoza, zur Beurteilung des Vorliegens einer PsA auszufüllen hatte. Insgesamt wurden 144 Patienten in einem Zeitraum von knapp 2 Jahren auf diese Weise in die Studie aufgenommen. Die ROC-Analyse der Daten zeigte für den Regensburger PsA Fragebogen (RPsAF) ein gutes Testergebnis für die dermatologische Zielgruppe. Die AUC lag für eine Kombination aus Fragen über periphere und axiale Symptomatik bei 0,822. Ebenfalls zeigte ein Cut-Off-Wert von gleich oder mehr als 4 positiv beantworteten Fragen im RPsAF eine hohe Sensitivität von 89%, bei gleichzeitig ebenfalls hoher Spezifität von 73%. Der RPsAF ist somit das erste und bislang einzige Arzt-unabhängige Werkzeug zum Screening von Psoriasis-Patienten auf das Vorliegen einer PsA. Wie gut und in wie weit er zur Rekrutierung von Patienten mit initialer Psoriasisarthritis dienen kann muss in weiteren Studien in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Dermatologen untersucht werden. Eine Analyse dieser Daten wird dann möglicherweise zu einer Kürzung des RPsAF von derzeit 12 Fragen (Unterpunkte eingerechnet) führen.

6 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Peter Härle für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung, welche von der ersten Konzeption, über die Umsetzung der Arbeit, der Datenerhebung und –auswertung, bis hin zur Verfassung dieser Dissertation reichte. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Marienhagen, der hilfreiche Anregungen zur Analyse des Datensatzes lieferte. Nicht weniger Dank gebührt allen Ärztinnen und Ärzten der Uniklinik Regensburg, der Klinik Bad Nauheim und des Asklepiosklinikums, ohne deren Engagement und Mitarbeit eine Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre. Für ihre Bemühungen während der Verfassung dieser Arbeit und für die Unterstützung im gesamten Studium sei an dieser Stelle abschließend meiner Familie gedankt. Die Arbeit ist meinem unerwartet früh verstorbenem Vater gewidmet.

8 Bildquellenverzeichnis

Abb. 1-11: Rheumatology 3rd Edition, 2003, Excerpta medica Publications, London, UK.

9 Literaturverzeichnis

¹ Vgl. www.psoriasiswelt.de

² Moll JMH, Weight V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78

³ Wright V. Rheumatism and psoriasis. A re-evaluation. *American Journal of med.* 1959; 27: 454-462

⁴ Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E et al. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism, *Arthritis Rheum* 1964; 7: 93-97

⁵ Lebwohl M. Psoriasis, *Lancet* 2003; 361:1197-1204

⁶ Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *Journal American Academy of Dermatology* 2003; 49:87-97

⁷ Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, Brenahan VW, et al. Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 290: 3073-3080

⁸ Victor FC, Gottlieb AV. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatology* 2002; 1: 264-275

⁹ Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64(suppl II): 37-39

¹⁰ Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 43-55

¹¹ Sjömpölar S, Weinman EJ. NHERF: Targeting and trafficking membrane proteins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: 389-395

¹² Voltz JW, Weinman EJ, Shenolikar S. Expanding the role of NHERF, a PDZ-domain containing protein adapter, to growth regulation. *Oncogene* 2001; 20:6309-6314

¹³ Weinman EJ. New functions for the NHERF family of proteins. *J Clin Invest* 2001; 108: 185-186

¹⁴ Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Fordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 2003; 35: 349-356

-
- ¹⁵ Itoh K, Sakakibara M, yamasaki S, Takeuchi A, Arase H, Miazaki M, et al. Cutting edge: negative regulation of immune synapse formation by anchoring lipid raft to cytoskeleton through Cbp-EBP50-ERM assembly. *J Immunol* 2002; 168: 541-544
- ¹⁶ Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Fordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 2003; 35: 349-356
- ¹⁷ Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, Brenahan VW, et al. Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 290: 3073-3080
- ¹⁸ Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Fordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 2003; 35: 349-356
- ¹⁹ Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 666-669
- ²⁰ Tokuhira S, Yamada R, Chang X, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T, et al. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 35: 341-348
- ²¹ Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994; 264: 1141-1145
- ²² Brunn GJ, Williams J, Savers C, Wiederrecht G, Lawrence JC Jr, Abraham RT. Direct inhibition of the signalling functions of the mammalian target of rapamycin by the phosphoinositide 3-kinase inhibitors, wortmannin and LY294002. *EMBO J* 1996; 15: 5256-5267
- ²³ Karasan A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 125-131
- ²⁴ Samuelsson L, Enlund F, Torinsson A, Yhr M, Inerot A, Enerback C, et al. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet* 1999; 105: 523-529
- ²⁵ Eastmond CJ. Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Theumatol* 1994; 8: 263-276
- ²⁶ Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK et al. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586-592
- ²⁷ Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxf)* 1999; 38: 332-337
- ²⁸ Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK et al. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586-592
- ²⁹ Gonzalez S, Martinez-Borra J, Torre-Alonso JC et al. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of Cw*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1010-1016

-
- ³⁰ Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 2878-2886
- ³¹ Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C et al. Predominance of CD8+ T-Lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1117-1124
- ³² Tassioulas I, Duncan SR, Centola M et al. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60: 479-491
- ³³ Papp K, Vissonnette R, Krueger JG et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 665-674
- ³⁴ Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248-255
- ³⁵ Daikeler T, Gunaydin I, Einsele H et al. Transmission of psoriatic arthritis by allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia from an HLA-identical donor. *Rheumatology (Oxf)* 1999; 38: 89-90
- ³⁶ Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza EG et al. Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 677-684
- ³⁷ Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1481-1484
- ³⁸ Creamer D, Jaggar R, Allen M et al. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 851-855
- ³⁹ Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-337
- ⁴⁰ Olaniran Ak, Baker BS, Paige DG et al. Cytokine expression in psoriatic skin lesions during PUVA therapy. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 421-425
- ⁴¹ Partsch G, Steiner G, Leeb BF et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-523
- ⁴² Danning CL, Illei GG, Hitchon C et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1244-1256
- ⁴³ Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390
- ⁴⁴ Antoni C, Dechant C, Lorenz HM et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 506-512
- ⁴⁵ Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2055-2059

-
- ⁴⁶ Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2055-2059
- ⁴⁷ Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000; 27: 1699-1702
- ⁴⁸ Scarpa R, Del Puente A, di Girolamo C et al. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 78-79
- ⁴⁹ Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 277-281
- ⁵⁰ McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J et al. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthritis. Additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol* 2001; 28: 2155-2159
- ⁵¹ Bruce IN, Silman AJ. The aetiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 363-366
- ⁵² Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM et al. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* 1997; 137: 755-760
- ⁵³ Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Vlin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-337
- ⁵⁴ Leczinsky CG. The incidence of arthropathy in a ten-year series of psoriasis cases. *Acta Dermatologica* 1948; 28: 483-387
- ⁵⁵ Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 15: 316-326
- ⁵⁶ Van Romunde LKJ, Valkenburg HA, Swart-Bruinsma W et al. Psoriasis and arthritis. I: A population study. *Rheumatol Int* 1984; 4: 55-60
- ⁵⁷ Dawson MH, Tyson TL. Psoriasis arthropathica. With observations on certain features common to psoriasis and rheumatoid arthritis. *Trans Assoc Am Physicians* 1938; 53: 303-309
- ⁵⁸ Baker H. Epidemiological aspects of psoriasis and arthritis. *Br J Dermatol* 1966; 78: 249-261
- ⁵⁹ Mongan ES, Atwater EC. A comparison of patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 1968; 52: 533-538
- ⁶⁰ Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1744-1749
- ⁶¹ Scarpa R, Oriente P, Pucino A et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 246-250
- ⁶² Little H, Harvie JN, Lester RS. Psoriatic arthritis in severe psoriasis. *Can Med Assoc J* 1975; 112: 317-319
- ⁶³ Sadek H, Abdel-Nasser, et al. Rheumatic manifestations of psoriasis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4): 488-98
- ⁶⁴ Lomholt G. Psoriasis. Prevalence, spontaneous course and genetics. A census study of the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands. GEC GAD; Copenhagen: 1963

-
- ⁶⁵ Van Romunde LKJ, Valkenburg HA, Swart-Bruinsma W et al. Psoriasis and arthritis. I: A population study. *Rheumatol Int* 1984; 4: 55-60
- ⁶⁶ Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-1250
- ⁶⁷ Kaipiainen-Seppanen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1289-1291
- ⁶⁸ Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1744-1749
- ⁶⁹ Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1744-1749
- ⁷⁰ Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-1250
- ⁷¹ Gladman DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁷² Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1744-1749
- ⁷³ Gladman DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁷⁴ Jones SM, Armas J, Cohen M et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839
- ⁷⁵ Scarpa R, Oriente P, Pucino A et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 246-250
- ⁷⁶ Gladman DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁷⁷ Jones SM, Armas J, Cohen M et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839
- ⁷⁸ Scarpa R, Oriente P, Pucino A et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 246-250
- ⁷⁹ Gladman DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁸⁰ Rahman P, Schentag CT, Gladman DD. Immunogenetic profile of patients with psoriatic arthritis varies according to the age at onset of psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 822-823
- ⁸¹ Moll JMH, Weight V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Theum* 1973; 3: 55-78
- ⁸² Gladman DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁸³ Jones SM, Armas J, Cohen M et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839

-
- ⁸⁴ Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1999; 38: 332-337
- ⁸⁵ Van Romunde LKJ, Cats A, Hermans J, Valkenburg HA. Psoriasis and arthritis: II. A cross-sectional comparative study of patients with psoriatic arthritis and seronegative and seropositive polyarthritis: clinical aspects. *Rheumatol Int* 1984; 4: 61-65
- ⁸⁶ Gladmann DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁸⁷ Jones SM, Armas J, Cohen M et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839
- ⁸⁸ Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-138
- ⁸⁹ Gladmann DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁹⁰ Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-138
- ⁹¹ Brockbank J, Stein M, Schentag CT et al. Characteristics of dactylitis in psoriatic arthritis (PsA). *Arthritis Rheum* 2000; 43(suppl): 105
- ⁹² Scarpa R. Peripheral enthesopathies in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2259-2290
- ⁹³ Cantini F, Salvarini C, Olivieri I et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 291-296
- ⁹⁴ Wright V. Rheumatism and psoriasis. A re-evaluation. *Am J Med* 1959; 27: 454-462
- ⁹⁵ Gladmann DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁹⁶ Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 1985; 12: 315-320
- ⁹⁷ Gladmann DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ⁹⁸ Jones SM, Armas J, Cohen M et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839
- ⁹⁹ Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-138
- ¹⁰⁰ Wright V. Rheumatism and psoriasis. A re-evaluation. *Am J Med* 1959; 27: 454-462
- ¹⁰¹ Jones SM, Armas J, Cohen M et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839
- ¹⁰² Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-138

-
- ¹⁰³ Salvarini C, macchioni P, Cremonesi T et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 73-77
- ¹⁰⁴ Cohen MR, Reda JD, Clegg DO. Baseline relationship between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 28: 1752-1756
- ¹⁰⁵ Troughton Pr, Morgan AW. Laboratory findings and pathology of psoriatic arthritis. *Ballière's Clin Rheumatol* 1994; 8: 439-463
- ¹⁰⁶ Gladmann DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ¹⁰⁷ Laurent MR, Panayi GS, Shepherd P. Circulating immune complexes, serum immunoglobulins and acute phase protein in psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 66-69
- ¹⁰⁸ Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1744-1749
- ¹⁰⁹ Gladmann DD, Shuckett R, Russell ML et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an Analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 238: 127-141
- ¹¹⁰ Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM et al. psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 245-250
- ¹¹¹ Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-138
- ¹¹² Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1999; 38: 332-337
- ¹¹³ Wright V. Psoriasis and arthritis. A study of the radiographic appearances. *Vr J Radiol* 1957; 30: 113-119
- ¹¹⁴ Helliwell P, Hickling P, Weight V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 135-140
- ¹¹⁵ McEwen C, DiTata D, Lingg C et al. Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 291-318
- ¹¹⁶ Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Baillières Clin Rheumatol* 1994; 8: 483-498
- ¹¹⁷ Gladmann DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillières Clin Rheumatol* 1994; 8: 379-394
- ¹¹⁸ Gladmann DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Exp opinion Invest Drugs* 2000; 9: 1511-1522
- ¹¹⁹ Buttgerit F, Burmester G, Bijlsma JW; Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Disease-modifying effects of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2007 Oct;66:522-4
- ¹²⁰ Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia C et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 272-276
- ¹²¹ Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2000; (3):CD000212

-
- ¹²² Mahrle G, Schulze HJ, Farber L et al. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 78-88
- ¹²³ Raffayova H, Rovensky J, Malis F. treatment with cyclosporine in patients with psoriatic arthritis: results of clinical assessment. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000; 20: 1-11
- ¹²⁴ Kaltwasser JP. Leflunomide in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rec* 2007 Sep; 6: 511-4
- ¹²⁵ Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 5306-5326
- ¹²⁶ Bruckle W, Dixel T, Gradedyck K, Schatten Kirchner M. Treatment of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 209-216
- ¹²⁷ Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of DM: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 1542-1545
- ¹²⁸ Grundmann-Kollman M, Mooser G, Schraeder P et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 835-837
- ¹²⁹ Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390
- ¹³⁰ Mease et al, *ARD* 2004, 63 (Suppl I): 99
- ¹³¹ Elkayam O, Yaron M, Caspi D. From wheels to feet: a dramatic response of severe chronic psoriatic arthritis to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 839
- ¹³² Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD. A preliminary study of etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 732-734
- ¹³³ Cuellar ML, Mendez EA, Collins RD et al. Efficacy of etanercept in refractory psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:(suppl): 106
- ¹³⁴ Mease PJ et al, Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul; 50:2264-72
- ¹³⁵ Antoni, A+R 2005, 52:1227 (Impact Trial)
- ¹³⁶ Can der Heijde D et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug; 56:2698-707
- ¹³⁷ Ritchlin C, Anandarajaha A, Totterman S, Shao T, Kemshatti S, Badger W, et al. Preliminary data from a study of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(suppl 1): 403
- ¹³⁸ Mease P, Gladman D, Ritchlin C, Ruderman E, Steinfeld D, Choy E, et al. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase III study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4097
- ¹³⁹ Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104
- ¹⁴⁰ Huckins D, Felson DT, Holick M. Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3: a pilot study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1723-1727

-
- ¹⁴¹ Jorstad S, Bergh K, Iversen OJ et al. Effects of cascade apheresis in patients with psoriasis and psoriatic arthropathy. *Blood Purif* 1998; 16: 37-42
- ¹⁴² Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78
- ¹⁴³ Gladmann DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127-141
- ¹⁴⁴ Biondi Oriente C, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989; 146: 69-71
- ¹⁴⁵ Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Weight V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 339-345
- ¹⁴⁶ Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 245-230
- ¹⁴⁷ Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-839
- ¹⁴⁸ Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in PsA. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-138
- ¹⁴⁹ Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001; 47: 1089-1093
- ¹⁵⁰ Helliwell PS, Hetthen J, Sokoll K, Green M, Marchesoni A, Lubrano E, et al. Joint symmetry in early and late rheumatoid and psoriatic arthritis: comparison with a mathematical model. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 865-871
- ¹⁵¹ Moll JM, Weight V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 181-201
- ¹⁵² Gorter S, van der Heijde DM, van der Linden S, Houben H, Rethans JJ, Scherpier AJ, et al. Psoriatic arthritis: performance of rheumatologists in daily practice. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 219-224
- ¹⁵³ Helliwell PS, Weight V. PsA: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby, 1998: 6.21.1-6.21-8
- ¹⁵⁴ Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Related Conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979: 645
- ¹⁵⁵ Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, ed. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Frune and Stratton, 1984: 151-185
- ¹⁵⁶ McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1080-1086
- ¹⁵⁷ Fournie B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rheum Engl Ed* 1999; 66: 446-456
- ¹⁵⁸ Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini M, Sokol K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2004; 34:575-584

-
- ¹⁵⁹ Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, and the CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54:2665-73
- ¹⁶⁰ Veale D, Rogers S and Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:133-8
- ¹⁶¹ Roberts ME, Wright V, Hill AG and Mehra AC. Psoriatic arthritis. Follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1976;35:206-12
- ¹⁶² Scarpa R, Pucino A, Iocco M, et al. The management of 138 psoriatic arthritic patients. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989;146:199-200
- ¹⁶³ Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC and Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
- ¹⁶⁴ Sadek HA, Abdel-Nasser AM, El-Amawy TA and Hassan SZ. Rheumatic manifestations of psoriasis. *Clin Rheumatol* 2007;26:488-98.
- ¹⁶⁵ Gladman D. Psoriatic arthritis. Gordon K and Rudermann E. *Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. Berlin Springer Verlag. 2005; 57-65.
- ¹⁶⁶ Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004;50:24-35.
- ¹⁶⁷ Calin A, Porta J, Fries JF and Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977;237:2613-4
- ¹⁶⁸ Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J and Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43
- ¹⁶⁹ Brandt HC, Spiller I, Song IH, et al. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1479-84
- ¹⁷⁰ Lukas C, Braun J, van der Heijde D, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34:862-70
- ¹⁷¹ Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ and Clegg DO. The prevalence of sacroilitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol* 1999;28:196-201