

Psoriasis-Arthritis: Wichtiges für den Dermatologen

Psoriatic Arthritis: Important Facts for Dermatologists

Autoren

W.-H. Boehncke¹, S. Boehncke²

Institute

¹ Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Genf, Schweiz

² Abteilung für Diabetologie, Endokrinologie, Hypertension und Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Genf, Schweiz

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344578>
Online-Publikation: 31.7.2013
Akt Dermatol 2014; 40: 20–23
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
Wolf-Henning Boehncke
Chefarzt der Abteilung
für Dermatologie
und Venerologie
Universitätsklinikum Genf
4 Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
1211 Genève 14
Schweiz
Wolf-Henning.Boehncke@
hcuge.ch

Zusammenfassung

Die Psoriasis-Arthritis ist eine häufige und oft schwer verlaufende Gelenkerkrankung. Sie tritt fast ausschließlich zusammen mit der Psoriasis (der Haut) auf, wobei in den meisten Fällen der Hautbefall dem Gelenkbefall vorausgeht. Dem Dermatologen kommt somit eine wichtige Rolle im Management dieser Erkrankung zu: Durch eine frühe Diagnosestellung kann er maßgeblich zu einem optimalen Therapieerfolg beitragen. Da-

bei können Fragebögen hilfreich sein. Auch für die Therapie der Psoriasis der Haut beeinflusst ein zusätzlicher Gelenkbefall die Therapieentscheidung nachhaltig. In diesem Zusammenhang sollten auch Dermatologen wissen, welche klinischen Formen der Psoriasis-Arthritis nicht auf „konventionelle“ Antirheumatika ansprechen. Einige Grundkenntnisse zu Klinik, Diagnostik und Therapie der Psoriasis-Arthritis sind also auch für Dermatologen wichtig und werden in dieser Übersichtsarbeit zusammengestellt.

Einleitung

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine eigenständige Entität innerhalb der Gruppe der Spondylarthritiden. Sie tritt in der Regel in Assoziation mit der Psoriasis der Haut (PsO) auf. Zwar lassen sich u. a. auf Basis von Tiermodellen oder genetischen Untersuchungen Argumente dafür finden, dass die PsA eine auch von der PsO abgrenzbare Entität sein könnte. Für den Praktiker hingegen erscheint es hilfreich, beides als Manifestationen einer „psoriatischen Erkrankung“ aufzufassen, die es gilt, hinsichtlich aller ihrer klinischen Facetten möglichst optimal zu therapieren. Für die Therapieentscheidung ist es wichtig, ob neben der Haut auch die Gelenke eines Patienten betroffen sind und welche klinischen Manifestationen der PsA auf welche Therapeutika ansprechen bzw. auch nicht ansprechen. Weil eine PsA sich i. d. R. erst mehrere Jahre nach einer PsO manifestiert, ist der Dermatologe in der Position, die Diagnose einer PsA früh zu stellen. Dies ist auch deshalb von Bedeutung, als eine frühe Intervention zu besseren Therapieergebnissen führt. Einige Grundkenntnisse zu Klinik, Diagnostik und Therapie der Psoriasis-Arthritis sind also auch für Dermatologen wichtig und werden in dieser Übersichtsarbeit zusammengestellt.

Klinik der PsA

Angaben über die Prävalenz der PsA schwanken stark und bewegen sich zwischen 6 und 40%; in den meisten Studien liegt sie bei etwa 20% und somit deutlich höher als früher einmal angenommen. Unstrittig ist jedoch, dass in mindestens drei Viertel aller Fälle die PsA sich erst mehrere Jahre nach einer PsO manifestiert. Das Risiko, eine PsA zu entwickeln, scheint mit der Schwere der PsO leicht zuzunehmen, besteht aber auch bei Patienten mit leichter PsO in ähnlicher Weise wie bei denjenigen mit schwerer PsO. Die Schwere des Krankheitsverlaufes der PsA scheint unabhängig von demjenigen der PsO zu sein. Wiederum ist festzustellen, dass die PsA früher unterschätzt wurde. Inzwischen ist gesichert, dass bei etwa der Hälfte aller Betroffenen strukturelle Veränderungen an den Gelenken auftreten, die schließlich zu Funktionseinbußen führen. Prognostisch besonders ungünstig ist es, wenn schon initial viele Gelenke betroffen sind. Moll und Wright haben fünf klinische Manifestationen der PsA beschrieben und dabei eine oligoartikuläre und polyartikuläre Form sowie den Befall der distalen Interphalangealgelenke, den zerstörenden Befall von Gelenken („mutilans“) und die spinale Form mit Befall von Wirbelsäule und Sakro-Iliakalgelenken unterschieden [1] (Tab. 1).

Tab. 1 Klinische Formen der Psoriasis-Arthritis.

Manifestation	Erläuterung
Oligoartikulär	Befall einzelner Gelenke
Polyartikulär	Befall multipler Gelenke
Mutilans	Gelenkzerstörung mit Funktionsverlust
Distaler Typ	Befall distaler Interphalangealgelenke
Spinaler Typ	Befall von Wirbelsäule und Sakro-Iliakalgelenken (oft asymmetrisch)
Daktylitis	Befall aller Gelenke eines Fingers oder Zehs; führt aufgrund der Weichteilreaktion zum klinischen Bild des „Wurstfingers“ oder der „Wurstzehe“
Enthesitis	Entzündung am Ort der Insertion einer Sehne in den Knochen
Uveitis	Entzündung der mittleren Augenhaut (Uvea)

Neben diesen „klassischen“ Manifestationen zählen Daktylitis und Enthesitis zum Formenkreis der PsA. Bei der Daktylitis kommt es zum Befall im Strahl, d. h. mehrere Gelenke derselben Phalanx sind betroffen. Durch die Mitreaktion des umgebenden Bindegewebes resultiert das klinische Bild des „Wurstfingers“ bzw. der „Wurstzehe“ als des über die gesamte Länge geschwollenen Fingers oder Zehs. Die Enthesitis ist eine Entzündung dort, wo eine Sehne in einen Knochen einstrahlt. Besonders häufig betroffen sind Ferse und Achillessehne. Schließlich kann es i. R. einer PsA auch zu einer Uveitis kommen.

Comorbiditäten der PsA

Wie die PsO, so ist auch die PsA mit diversen wichtigen anderen Erkrankungen assoziiert. Eine starke Überlappung mit den Comorbiditäten der PsO ist schon dadurch gegeben, dass beide – wie oben dargestellt – nicht selten gemeinsam auftreten. Zu den klinisch wichtigsten Comorbiditäten zählen Osteoporose, Malignome, Infektionen und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Während Osteoporose beispielsweise bei rheumatoider Arthritis gut belegt ist, liegen für die PsA widersprüchliche Daten vor: Ein Vergleich der Mineralisierung des Fersenbeins mittels Ultraschall-Densitometrie zwischen 186 Patienten (ohne Achsen-skelettbeteiligung) und 100 Kontrollen ergab eine Demineralisierung bei etwa zwei Dritteln der Patienten [2]. Auch im Bereich der Hände lässt sich insbesondere in der Frühphase einer PsA ein periartikulärer Knochenabbau objektivieren [3]. Demgegenüber fanden Borman et al. keinen Unterschied hinsichtlich Mineralisierung oder Biomarkern für Knochenumbau zwischen Psoriasis-Patienten mit oder ohne assoziierte PsA [4]. Aktuelle Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass auch die PsO *per se* zu einer Osteoporose führen kann [5].

Die PsO ist bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für Lymphome, andere hämatopoietische Malignome sowie Hautkrebs assoziiert. Ob die PsA als solche mit einem erhöhten Malignomrisiko einhergeht, ist nicht bekannt. An einer großen Kohorte in Toronto erhobene Daten ergaben keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko [6]. Ein in vielen klinischen Studien mit Biologics beobachtetes Phänomen ist die vergleichsweise hohe Rate neu entdeckter Fälle von Hautkrebs innerhalb des ersten Jahres nach Initiierung einer solchen Therapie. Diese sind in der Regel nicht auf das jeweilige Therapeutikum zurückzuführen. Oft handelt es sich um die „Demaskierung“ eines bereits lange bestehenden Prozesses (z. B. ein Bowen-Karzinom) i. R. des Therapieansprechens, besonders im Fall einer ausgeprägten Psoriasis der Haut: Der Prozess

taucht gewissermaßen aus der Masse der in Abheilung begriffenen Psoriasis-Plaques auf. Auch die aufmerksamere klinische Untersuchung der Haut von Biologics-Patienten i. R. des empfohlenen Monitorings derselben trägt dazu bei, zuvor „übersehene“ Malignome der Haut zu diagnostizieren.

Für die rheumatoide Arthritis ist bekannt, dass sie *per se* mit einer im Vergleich zu Gesunden erhöhten Infektionsrate einhergeht. Demgegenüber scheint die Rate schwerer Infektionen bei Patienten mit PsO und/oder PsA niedriger zu sein. In klinischen Studien zeigten sich für Etanercept und Adalimumab weniger entsprechende unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Diese lagen für Etanercept bei 3,75, 1,62 sowie 1,24 schweren Infektionen pro 100 Patientenjahre in den Indikationen rheumatoide Arthritis, PsA und PsO. Die entsprechenden Werte für Adalimumab betrugen 4,65, 2,81 und 1,32 [7]. Speziell Infektionen des oberen Respirationstraktes sowie opportunistische Infektionen stellen dennoch wesentliche Comorbiditäten insbesondere bei mit Biologics behandelten Patienten dar [8].

Untersuchungen zur Assoziation mit dem sog. metabolischen Syndrom (gem. WHO-Definition die Kombination von Insulinresistenz, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und viszeraler Adipositas) liegen in erster Linie für PsO vor, wobei zahlreiche epidemiologische Studien eine solche belegen [9]. Aber auch für PsA gibt es ähnliche Befunde [10]. Da die erhöhte Mortalität von Psoriasis-Patienten sich in erster Linie auf eine deutlich erhöhte Rate kardiovaskulärer Erkrankungen zurückführen lässt [11], wird die Frage nach der Rolle der Psoriasis als eigenständigem kardiovaskulärem Risikofaktor seit mehreren Jahren intensiv diskutiert.

Einerseits stellt das metabolische Syndrom im Wesentlichen eine Kumulation bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren dar (siehe oben). Darüber hinaus ist Adipositas, ein wesentliches Kriterium für das metabolische Syndrom, ein bekannter Risikofaktor für Psoriasis. Schließlich findet sich eine Dyslipidämie, ein weiteres Kriterium für das metabolische Syndrom und wesentlicher Risikofaktor für makrovaskuläre Erkrankungen, bereits bei Manifestation der Psoriasis [12]. Diese Befunde sprechen gegen die Rolle der Psoriasis als eigenständigem kardiovaskulären Risikofaktor. Andererseits existiert ein „Dosis-Effekt“ dahingehend, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Schweregrad der PsO und kardiovaskulärem Risiko besteht [13]. In einer Fall-Kontroll-Studie konnten wir zeigen, dass PsO mit koronarer arterieller Kalzifikation assoziiert ist, einem Marker für die koronare Herzkrankheit als Vorstufe zum Myokardinfarkt [14]. Speziell in PsA-Patienten wurde eine Gefäßwandverdickung im Bereich der Arteria carotis communis im Vergleich zu Gesunden objektiviert, ebenfalls ein Hinweis auf beschleunigte Atherosklerose [10]. Auch eine jüngst publizierte systematische Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass die meisten Studien ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit PsA belegen [15].

Diagnostik der PsA

Ob bei einem Patienten mit PsO zusätzlich eine PsA vorliegt, ist für den Dermatologen insofern relevant, als dies eine direkte Konsequenz für dessen Therapieentscheidung hat (siehe unten). Ein Screening auf PsA sollte daher routinemäßig erfolgen. Als Hilfe für dieses Screening haben verschiedene Arbeitsgruppen Fragebögen entwickelt, die an Patienten ausgegeben und von diesen innerhalb weniger Minuten ausgefüllt werden können. Drei häufig eingesetzte Fragebögen sind ToPAS, PASE und

Tab. 2 Vergleich von ToPAS, PASE und PEST, drei häufig verwendeten Fragebogen zum Screening auf Psoriasis-Arthritis (modifiziert nach [16]).

	ToPAS	PASE	PEST
Sensitivität (gem. Erstpublikation)	92 %	88 %	97 %
Spezifität (gem. Erstpublikation)	95 %	83 %	79 %
Einbeziehung von Haut und Nägeln	Ja	Nein	Ja
Einbeziehung des Achsenskeletts	Ja	Ja	Ja
Besonderheit	Klinische Fotos	Homunculus zur Lokalisationsangabe der Beschwerden	Subskalen für Symptome und Funktion

PEST [16] (● **Tab. 2**): Der Toronto Psoriatic Arthritis Screening (ToPAS)-Fragebogen zeichnet sich durch die Verwendung klinischer Fotos aus; diese machen es Patienten leichter zu verstehen, was genau mit der Frage nach bestimmten klinischen Symptomen (z.B. Tüpfelnägeln) gemeint ist. Der Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation-Fragebogen ist in einen Symptom- und einen Funktionsteil unterteilt. Das Psoriasis Epidemiology Screening Tool besteht aus fünf Fragen sowie einem Homunculus, an dem Patienten einzeichnen können, wo ggf. Gelenksbeschwerden bestehen.

Für alle o. g. Fragebögen wurden i. R. ihrer Validierung initial hohe Sensitivitäten ermittelt. Eine jüngst publizierte Studie ergab jedoch deutlich niedrigere Werte [17]. Daher sollten Dermatologen sich nicht ausschließlich auf solche Fragebögen verlassen. Fragen nach länger anhaltender Morgensteifigkeit, schmerzhaften und/oder geschwollenen Gelenken sowie die Belastungsabhängigkeit von ggf. bestehenden Gelenksbeschwerden können zur Entdeckung einer Arthritis beitragen. Für den Dermatologen ist es außerdem hilfreich zu wissen, dass eine PsA besonders häufig mit einer PsO der Kopfhaut, der Perianalregion sowie einer Nagelpsoriasis assoziiert ist [18]. Die letztgenannte Assoziation wird heute als Manifestation einer Enthesitis im Bereich der betreffenden Endphalanx und des Nagels interpretiert

Therapie der PsA

Wie bei PsO, so sprechen auch bei PsA die verschiedenen klinischen Manifestationen unterschiedlich auf die verfügbaren Therapien an. Vor einigen Jahren erarbeitete die Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) einschlägige Empfehlungen, welche derzeit überarbeitet werden [19]. Diese Empfehlungen gingen auch in einen von der European League against Rheumatism (EULAR) erarbeiteten Algorithmus ein [20]. Danach werden initial nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs, Beispiel: Diclofenac) eingesetzt, gefolgt von sog. Disease Modifying anti-rheumatischen Medikamenten (DMARDs, Beispiel: Methotrexat). Erst wenn diese sich als ineffektiv erwiesen haben, kann auf den Tumor-Nekrose-Faktor-alpha inhibierende Biologics zurückgegriffen werden (● **Abb. 1**). Alle bisher für die Therapie der PsA zugelassenen Biologics weisen diesen Wirkmechanismus auf und sind geeignet, strukturelle Veränderungen an Knorpel und Knochen sowie nachfolgende funktionelle Einbußen zu verhindern.

Für Dermatologen ist wichtig zu wissen, dass klassische DMARDs bei verschiedenen klinischen Manifestationen der PsA kaum

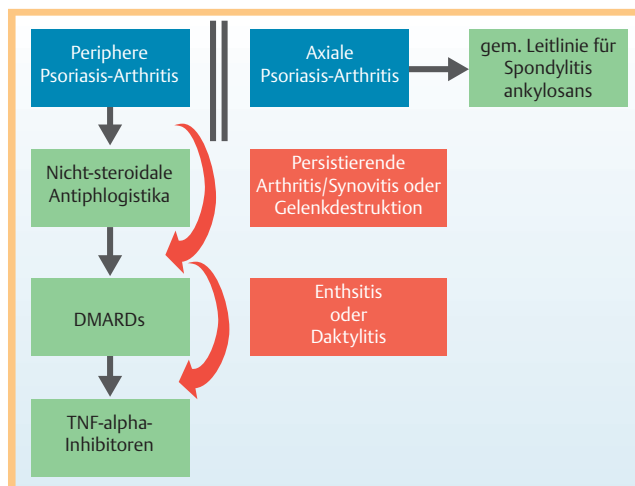


Abb. 1 Vereinfachter Algorithmus zur Therapie der Psoriasis-Arthritis (modifiziert nach [20]).

wirksam sind, sodass hier an ihrer Stelle gleich ein Biologic eingesetzt werden sollte. Zu diesen Manifestationen zählen insbesondere eine Achsenskelettbeteiligung, Daktylitis und Enthesitis. Bei aktiver PsO und PsA ist es natürlich vorteilhaft, zusammen mit dem Rheumatologen eine Therapie festzulegen, die für den Patienten möglichst einfach ist und beide Komponenten der Erkrankung zu kontrollieren vermag. Unter den konventionellen DMARDs ist dies in erster Linie für Methotrexat der Fall, unter den Biologics weisen alle Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitoren eine sehr gute Wirksamkeit auf Haut- und Gelenksymptome auf. Jüngste Studien zeigen, dass auch der die Zytokine Interleukin-12 und -23 inhibierende Antikörper Ustekinumab bei PsA wirksam ist. Eine Zulassung auch für die PsA ist in naher Zukunft zu erwarten.

Wichtiges für die Praxis

Nicht nur das Nebeneinander von PsO und PsA sind für die Therapieentscheidung wichtig. Auch die weiteren Comorbiditäten müssen berücksichtigt werden, zumal sie z.T. Kontraindikationen für den Einsatz konventioneller DMARDs wie dem Methotrexat darstellen könnten. Hier sind insbesondere die bei PsO-Patienten häufigen Lebererkrankungen zu berücksichtigen, speziell Fettleber und Alkohol-induzierte Hepatopathien.

Ein nicht selten vernachlässigter Aspekt ist die durch Comorbiditäten bedingte Comedikation. In einer Erhebung an 1200 in Deutschland hospitalisierten Psoriasis-Patienten zeigte sich, dass 13,4% dieser Patienten mindestens 5 unterschiedliche Medikamente einnahmen (im Vergleich zu 8,6% in der Allgemeinbevölkerung) [21]. Einige dieser Medikamane sind bekannte Trigger einer Psoriasis, wie z.B. Beta-Blocker oder ACE-Inhibitoren. Ein weiteres durch Comedikation verursachtes Problem sind Arzneimittelinteraktionen. Dieses Risiko ist bei Methotrexat vergleichsweise hoch, bei Biologics hingegen sehr gering. Das sorgfältige Management unserer Patienten umfasst daher die Bewertung sowohl der systemischen Anti-Psoriatika als auch der Comedikation. Wenn möglich, sollten potenziell Psoriasis triggernde Medikamente vermieden werden. Anti-Psoriatika mit einem niedrigen Risiko für Arzneimittelinteraktionen sind insbesondere für Patienten mit einer umfangreichen Comedikation vorteilhaft.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Abstract

Psoriatic Arthritis: Important Facts for Dermatologists



Psoriatic arthritis is a common and often severe joint disease. It is almost exclusively associated with psoriasis (of the skin), with the skin symptoms usually preceding joint manifestations by several years. Dermatologists thus play an important role in the management of this disease: Early diagnosis allows for timely intervention which in turn yields better outcomes. Screening questionnaires may help in this regard. Presence of joint symptoms also affects treatment decisions for psoriasis (of the skin). Dermatologists should therefore know which clinical manifestations of psoriatic arthritis do not respond to “conventional” anti-rheumatic drugs. Hence, some basic knowledge of clinic, diagnostics, and therapy of psoriatic arthritis is essential for dermatologists and will thus be summarized in this review.

Literatur

- 1 Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55–78
- 2 Frediani B, Allegri A, Falsetti P et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 138–143
- 3 Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J et al. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1007–1011
- 4 Borman P, Babaoglu S, Gur G et al. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 443–447
- 5 Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S et al. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol* 2011; 50: 30–35
- 6 Rohekar S, Tom BD, Hassa A et al. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 82–87
- 7 Burmester GR, Mease P, Dijkmans PA et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1863–1869
- 8 Spadaro A, Scrivo R, Spinelli FR et al. Monitoring biological therapies in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009; 83: 69–70
- 9 Gisondi P, Tessari G, Conti A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68–73
- 10 Eder L, Zisman D, Barzilai M et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008; 35: 877–882
- 11 Abuabara K, Azfar RS, Shin DB et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol* 2010; 163: 586–592
- 12 Mallbris L, Granath F, Hamsten A et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 614–621
- 13 Mallbris L, Akre O, Granath F et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis in-patients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225–230
- 14 Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary arterial calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156: 271–276
- 15 Jamnitski A, Symmonds D, Peters MJL et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 211–216
- 16 Qureshi AA, Dominguez P, Duffin KC et al. Psoriatic arthritis screening tools. *J Rheumatol* 2008; 35: 1423–1425
- 17 Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 736–740
- 18 Wilson FC, Icen M, Crowson CS et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 233–239
- 19 Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387–1394
- 20 Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4–12
- 21 Gerdes S, Zahl VA, Knopf H et al. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1116–1123