

Aus den Medizinischen Kliniken, Klinik für Innere Medizin I,
Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie,
Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. Michael Pfreundschuh)

**Assoziation von klinischen Merkmalen der
Psoriasisarthritis mit radiologischer Progression**

Dissertation zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von: Pierre Simon

geb. am: 23.12.1985 in Ettelbrück (Luxemburg)

1. Tag der Promotion: 19. Februar 2013
2. Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger
3. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Pfreundschuh
Prof. Dr. med. Arno Bücken
Prof. Dr. med. Dieter Kohn

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
BSA	body surface area
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
DIP-Gelenk	distales Interphalangealgelenk
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	human leukocyte antigen
IMID	Immun-mediated inflammatory disease
INX	Infliximab
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10
KI	Konfidenzintervall
MCP-Gelenk	Metacarpalphalangealgelenk
MIG	monokine induced by IFN-gamma
MMP	Matrix-Metallo-Proteinase
MTP-Gelenk	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
mTSS	modified total Sharp Score
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasisarthritis
PsV	Psoriasis vulgaris
RA	Rheumatoide Arthritis
TNF	Tumornekrosefaktor

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Mrowietz, Ulrich; Reich, Kristian. Psoriasis – neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(1-2): 11-9. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0011
- Abb. 2: Marc A. Radtke, Rotraut Mössner, Matthias Augustin, Kristian Reich. Psoriasis Arthritis. Klinik, Pathogenese und Diagnostik. Der Deutsche Dermatologe 5-2007.
- Abb. 3, 4: U. Müller-Ladner, R. Alten, A. Heiligenhaus, J. Kekow, S. Koletzko, U. Mrowietz, T. Ochsenkühn, M. Radke, K. Reich, M. Rudwaleit, S. Schreiber „TRECID“, TNF α related chronic inflammatory diseases. A new multiple diseases bridging concept.
- Abb. 5: Wohlrab J (ed): Psoriasisarthritis. Trends Clin Exp Dermatol, Aachen, Shaker, 2005, vol 5
- Abb. 6: Altersverteilung der Studienpatienten.
- Abb. 7: Krankheitsdauer der Studienpatienten bei Erstvorstellung.
- Abb. 8: Visual analog scale. Assessment of acute and chronic pain. Anaesthesia UK, 2009
- Abb. 9-15: Excel-Tabellen mit Studienergebnissen
- Abb. 16-21: Röntgenbilder von eigenen Studienpatienten

Inhaltsverzeichnis

I.	ZUSAMMENFASSUNG.....	8
II.	EINLEITUNG.....	9
	1. Definition und Epidemiologie.....	9
	2. Ätiopathogenese.....	10
	3. Verlaufsformen und Manifestationen.....	12
	4. Laborbefunde.....	12
	5. Bildgebende Verfahren.....	13
	5.1. Ultraschall.....	13
	5.2. Röntgen.....	13
	5.3. Skelettszintigraphie.....	14
	5.4. Magnetresonanztomographie.....	14
	6. Medikamentöse Therapie.....	15
III.	FRAGESTELLUNG.....	16
IV.	PATIENTEN UND METHODEN.....	17
	1. Studiendesign.....	17
	2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
	3. Daten des Patientenkollektivs.....	20
	4. Medikamentöse Therapie in der Studie.....	23
	5. Erfassung der klinischen Krankheitsaktivität	27
	5.1. Evaluation des klinischen Gelenkstatus.....	28
	5.2. Evaluation des Hautbefalls.....	28
	5.3. Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten	28
	6. Erfassung der radiologischen Gelenkschäden.....	30
	7. Endpunkte der Studie.....	31
	8. Statistische Auswertung.....	32
V.	ERGEBNISSE.....	33

	Assoziation des radiologischen Verlaufs mit	
	1. Anzahl geschwollener Gelenke.....	34
	2. Anzahl schmerzhafter Gelenke.....	35
	3. Ausmaß des Hautbefalls der Psoriasis vulgaris.....	36
	4. Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS).....	37
	5. Blutsenkungsgeschwindigkeit.....	38
	6. C-reaktivem Protein.....	39
	7. Therapieregime (DMARDs und TNF α -Inhibitoren).....	40
VI.	DISKUSSION.....	42
	1. Identifikation potentieller Risikoparameter für die radiologische Progression.....	42
	2. Radiologische Messmethoden.....	43
	3. Assoziation des Parameters „Anzahl geschwollener Gelenke“ mit radiologischem Verlauf.....	49
	4. Unterschiede zwischen TNF-alpha-Blockern und DMARDs in der radiologischen Progression.....	50
	5. Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis.....	52
	6. Humorale Entzündungszeichen bei Psoriasisarthritis.....	52
	7. Aussagekraft der Einschätzung der Krankheitsaktivität.....	53
VII.	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	54
VIII.	PERSPEKTIVEN.....	55
IX.	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	56
X.	ANHANG.....	64
	Publikationen.....	64
	Kongressbeiträge.....	64
	Danksagung.....	65
	Lebenslauf.....	66

Abstract

Introduction: Psoriatic arthritis may progress to joint damage. So far no reliable clinical or genetic predictors regarding the radiological damage are established. The aim of this study was to determine clinical factors as possible predictors for radiological damage.

Methods: We conducted a retrospective study with 53 patients observed in 118 follow-up visits (intervals 12 months +/- 3) with PsA taking disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and/or TNF-alpha blockers at a stabile dosage. Patients were followed-up according to a clinical and radiological protocol. The number of swollen and tender joints, the applied therapy, skin damage, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and VAS (visual analog pain scale) were documented. Outcome was defined as radiographic damage of the hands and feet (Ratingen score). For the statistical analysis we used the Chi-Square test for 2x2 crosstables (with Fisher's correction as required).

Results: The progressive radiological damage was more frequently among patients with an increasing swollen joint count (8 of 26 visits; 30.8%) than those with a stable or decreasing number of swollen joints (5 of 89 visits; 5.6%; $p=0.001$). Patients with a DMARD monotherapy had a significant higher rate of radiological progress (20.8%) than patients on TNF-alpha blockers (0%; $p=0.009$).

Conclusions: In PsA an increasing number of swollen joints is associated with progression of radiological damage, whereas TNF-alpha blocker therapy appears to be protective.

I. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Bei der Psoriasisarthritis (PsA) existieren zum Teil schwere Krankheitsverläufe im Sinne einer „Arthritis mutilans“. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung verschiedener klinischer Parameter hinsichtlich ihrer Assoziation mit fortschreitenden radiologisch messbaren Gelenkschäden.

Methoden: 53 Patienten mit PsA wurden retrospektiv gemäß der rheumatologischen Kontrolltermine von 12 +/- 3 Monaten anhand klinischer Befunde und radiologischer Verlaufskontrolle des Gelenkstatus der Hände und Vorfüße ausgewertet. Anschließend wurde das follow-up prospektiv für 1 Jahr fortgesetzt. Dabei wurden konventionelle Röntgenaufnahmen des Hand- und Vorfußskeletts angefertigt. Im Intervall zwischen den Verlaufskontrollen nahmen die Patienten in stabiler Dosierung ihre Medikation ein, die entweder aus einer DMARD-Monotherapie oder aus einer TNF-alpha-Blocker haltigen Therapie bestand. Mit dem χ^2 -Test wurde die Assoziation des klinischen Befundes mit dem Auftreten radiologischer Gelenkschäden des Hand- und Vorfußskeletts statistisch untersucht.

Ergebnisse: Bei Patienten mit steigender Anzahl geschwollener Gelenke zeigte sich in 8 von 26 (30,8%) Kontrollintervallen eine zunehmende Gelenkdestruktion im Röntgenbild. Demgegenüber fanden sich bei Patienten mit einer rückläufigen Anzahl geschwollener Gelenke nur in 5 von 89 (5,6%) dokumentierten follow-up-Intervallen neue bzw. progrediente radiologische Gelenkschäden ($p=0,001$).

Bei der Subgruppenanalyse der Patienten gemäß ihrer antirheumatischen Therapie zeigten die Patienten mit DMARD-Therapie signifikant häufiger (14 von 67 Intervallen; 20,8%) progrediente Gelenkdestruktionen im Röntgenbild der Hände und Vorfüße als die mit TNF α -Blockern (0 von 28 Intervallen) ($p=0,009$).

Diskussion: Es zeigte sich, dass die klinische Variable „Anzahl geschwollener Gelenke“ sowie die Therapiemodalität prognostische Relevanz für die Entwicklung radiologischer Gelenkschäden haben.

II. EINLEITUNG

2.1. Definition und Epidemiologie

Die Psoriasis vulgaris ist eine der häufigsten Hauterkrankungen. Neben der Hautmanifestation (Abb. 1) können auch extraartikuläre Veränderungen an den Gelenken, Band- und Sehnenansätzen auftreten. Klinisch kann sich die Psoriasisarthritis (PsA) peripher oder axial manifestieren. Weitere häufige Phänomene sind die Enthesitis und Daktylitits (Abb. 2).

Das zeitliche Auftreten der arthritischen und psoriatischen Veränderungen zueinander ist variabel. In 75% manifestiert sich die PsA nach dem Auftreten der Hautveränderungen, in 15% zeitgleich und in 15% davor [1-4]. 5% der PsA-Patienten haben keinen Hautbefall.

Die Prävalenz der Psoriasis vulgaris beträgt 2-5% in der Bevölkerung. Aktuellen Angaben zufolge leiden bis zu 39% der Patienten zusätzlich unter einer Arthritis [5,6]. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Beide Geschlechter erkranken gleich häufig [7].



Abbildung 1. Klinische Erscheinungsformen der Psoriasis vulgaris.

a) chronische Plaque-Psoriasis mit b) Kopfhautbefall, c) eruptive Psoriasis (Psoriasis guttata), d) Befall der Rima ani und e) des Genitales, f) Psoriasis-Erythrodermie, g) Nagelpsoriasis mit Tüpfelnagel und beginnendem Ölfleck

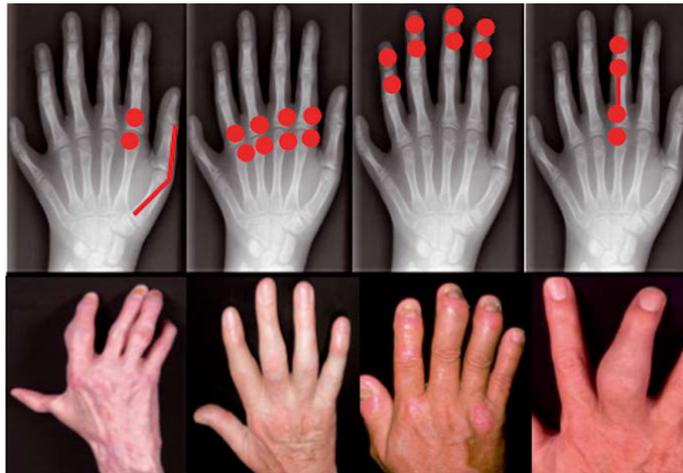


Abbildung 2. Manifestationsformen der Psoriasisarthritis.

a) Arthritis mutilans, b) polyartikulärer Typ, c) distaler Typ, d) Daktylitis mit Arthritis mutilans

2.2. Ätiopathogenese

Die Pathogenese der PsA ist bis heute ungeklärt. Es wird aber angenommen, dass genetische, umweltbedingte und immunologische Faktoren eine Rolle spielen [5].

Nach aktuellem Konzept wird die PsA dem Formenkreis der IMIDs (immune mediated inflammatory diseases) zugeordnet, einer heterogenen Erkrankungsgruppe die auf einer immunologischen Dysregulation beruht (Abbildung 3) [9].

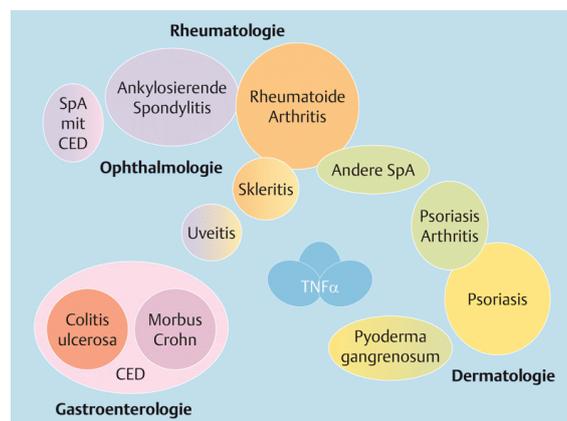


Abbildung 3. Formenkreis der IMIDs

CED=chronisch entzündliche Darmerkrankungen, TNF- α =Tumornekrosefaktor α , SpA=Spondyloarthritiden

Im Falle der PsA soll es dabei zu einer durch ein proinflammatorisches Zytokinmuster getriggerten T-Zell-Antwort auf ein bisher nicht identifiziertes Antigen kommen [10-13]. Sekundär werden eine Vielzahl von Prozessen im Bereich der Synovia aktiviert, die die Inflammation unterhalten und mit der Zeit zur Gelenkdestruktion führen (Abbildung 4) [14-16]. So wurden in der Synovia von PsA-Patienten erhöhte Konzentrationen von TNF-alpha gefunden [12,16,17], welches unter anderem über den RANK/RANKL-Weg zu einer Stimulation ortständiger Osteoklasten führt und somit die Knochenresorption fördert [18-20]. Tatsächlich wurde bei Patienten mit erosiven Gelenkverläufen eine deutlich erhöhte Anzahl von Osteoklastenvorläuferzellen gefunden [20,21]. Zudem führte die Blockade von TNF-alpha zu einer Reduktion der Anzahl dieser Osteoklastenvorläuferzellen [22].

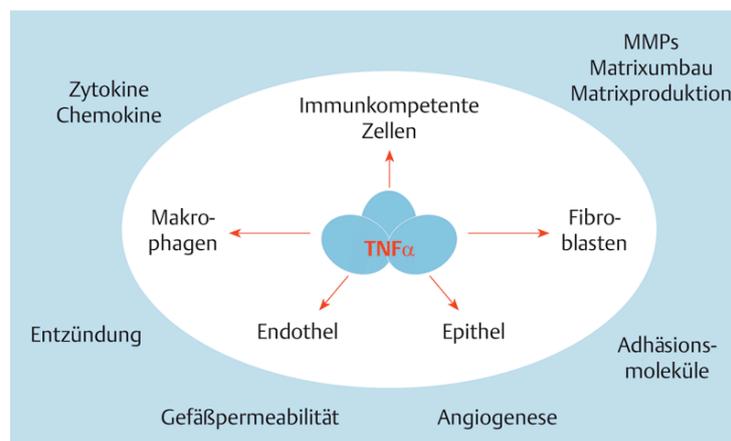


Abbildung 4. TNF α vermittelte lokale Entzündungsreaktion.

TNF- α =Tumornekrosefaktor α , MMP=Matrix-Metallo-Proteinasen

Genetische Ursachen scheinen sowohl eine Rolle bei der Psoriasis vulgaris als auch bei der PsA zu spielen. Die Studienlage ist allerdings diskrepant, eine eindeutige Gewichtung einzelner genetischer Faktoren ist schwierig [23-25]. So wurden Zusammenhänge mit verschiedenen Genloci auf dem MHC-Komplex postuliert [26-27], wie mit HLA-Antigenen -B27 für die spondylarthritische und -DR4 für die periphere Form der PsA [28-31].

Neben immunologischen und genetischen Ursachen werden auch diverse infektiöse und selbst mechanische Trigger diskutiert. So konnte sowohl in psoriatischen Plaques als auch in der Synovia von PsA-Patienten eine Reaktivität gegen

Streptokokken-Exotoxine nachgewiesen werden [32-35]. Ähnlich dem Köbner-Phänomen bei der Psoriasis vulgaris können Mikrotraumata auch bei der PsA von ätiologischer Bedeutung sein [36].

2.3. Verlaufsformen und Manifestationen

Der klinische Krankheitsverlauf ist sehr variabel. In vielen Fällen zeigt sich zu Beginn ein asymmetrisch-oligoartikulärer Befall, der im weiteren Verlauf häufig polyartikulär-symmetrisch wird [37]. Aktuellen Studien zufolge scheint die überwiegende Anzahl der Patienten chronisch persistierende und zum Teil schwere Verläufe zu haben [38,39].

Dass die PsA zu typischen radiologischen Gelenkveränderungen mit einem charakteristischen Befallmuster führt, wurde bereits 1967 von Schacherl und Schilling beschrieben [40]. Dabei wurde zwischen einem Transversaltyp unterschieden, bei dem vor allem die distalen Interphalangealgelenke betroffen sind, und einem Axialtyp mit Befall aller 3 Gelenketagen eines Finger- oder Zehenstrahls [41,42]. Diese Einteilung entspricht den von Moll und Wright (1973) beschriebenen klinischen Befallstypen [6], wobei die Übergänge zwischen den Ausprägungsformen fließend sind. So können im Verlauf der Erkrankung verschiedene Manifestationsformen nebeneinander oder auch nacheinander auftreten [43].

Tabelle 1. Einteilung der PsA nach Moll & Wright, 1973

Asymmetrische oligoartikuläre Arthritis (ca. 70%)
Symmetrische Polyarthritits (bis 20%)
Distal interphalangeal dominante Arthritis (5-10%)
Mutilierende Arthritis (ca. 5%)
(dominierende) Spondylitis (5-40%)

2.4. Laborbefunde

Die Laborbefunde sind meist uncharakteristisch. Die Rheumafaktoren sind in der Regel nicht nachweisbar, jedoch können 5-9% der Patienten auch RF-positiv sein [3,4,44,45]. BSG und CRP sind meist nur (phasenweise) gering erhöht und im Vergleich zur RA weniger sensitiv [37,46]. Generell weisen nur ca. 40% der Patienten erhöhte Entzündungswerte auf [3,4,45].

2.5. Bildgebende Verfahren

2.5.1. Ultraschall

Die Sonographie stellt ein hilfreiches Mittel in der Diagnostik dar, da sie bei klinisch unklaren Befunden die Darstellung einer Synovitis oder Tenosynovitis ermöglicht. Bei geringen Ergussmengen hilft die Farbdopplersonographie, da die Perfusionsrate in entzündeten Gelenken deutlich höher als in gesunden Gelenken ist. Darüber hinaus findet die Sonographie therapeutische Anwendung bei gezielten intraartikulären Injektionen. Die Sonographie dient allerdings eher der Verlaufskontrolle als der Diagnosestellung der PsA, da ihre Sensitivität und Spezifität bisher nicht in Studien evaluiert wurden [47].

2.5.2. Röntgen

Konventionelle Röntgenaufnahmen werden bei der PsA immer angefertigt, zum einen um Knochendestruktionen zu diagnostizieren und zum anderen als Ausgangs- und Verlaufsbefund der Erkrankung. Dabei wird das Hand- und Vorfußskelett beidseits in jedem Fall geröntgt, zudem alle Gelenke inklusive der Wirbelsäule, die symptomatisch sind. Dadurch ist eine rasche Übersicht über das Verteilungsmuster und das Gesamtausmaß der Gelenkveränderungen möglich. Zudem können über das Röntgenbild des Hand- und Vorfußskeletts auch klinisch inapparente Muster diagnostiziert werden (bis 25%) [48].

2.5.3. Skelettszintigraphie

Häufig sind in der Initialphase der Gelenkentzündung noch keine radiologischen Zeichen sichtbar. Bei 82% der Patienten mit Psoriasis findet sich aber eine subklinische, nur szintigraphisch sichtbare Knochenbeteiligung [49]. Dabei handelt es sich um Zonen erhöhter Aktivität im Knochenmetabolismus. Häufig zeigen diese sog. hot spots das typische topographische Verteilungsmuster der PsA [50]. Man nimmt deshalb an, dass sie möglicherweise die Grundlage für die Entwicklung einer späteren PsA bilden.

Im weiteren Krankheitsverlauf verliert die Skelettszintigraphie ihre diagnostische Bedeutung, da sie häufig negative Befunde trotz arthritischem Verlauf zeigt. Generell wird die Skelettszintigraphie durch andere apparative Verfahren wie Ultraschall und MRT für die Aktivitätsbeurteilung und Verlaufskontrolle verdrängt.



Abbildung 5. Zweiphasenskelettszintigraphie der Hände.

Früh- (A) und Spätphase (B): typisches regelloses Befallsmuster mit pathologischen Mehranreicherungen im IP-Gelenk des Daumens links sowie in den MCPs, PIPs und DIPs links. Daktylitis im Digitus IV rechts.

2.5.4. Magnetresonanztomographie

In den letzten Jahren hat die Magnetresonanztomographie (MRT) zunehmend an Bedeutung in der Diagnostik der Psoriasisarthritis gewonnen [51]. Studien haben gezeigt, dass sich arthritische Frühveränderungen wie das Knochenmarködem bei Psoriasisarthritis, RA und Polyarthrose kernspintomographisch unterschiedlich

darstellen hinsichtlich ihres Verteilungsmusters und Intensität [19]. Auch die extraartikulären Veränderungen bei PsA im Bereich des Kapsel-Band-Apparates und der Sehnenscheiden lassen sich durch ihren hohen Weichteilkontrast frühzeitig im MRT erfassen, wenn Röntgenaufnahmen noch negativ sind [17]. Der Zeit- und Kostenaufwand der Untersuchung im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik ist jedoch erheblich. Die MRT wird vorwiegend in Studien eingesetzt, vor allem zur Verlaufskontrolle der Therapie mit TNF-alpha-Blockern im Bereich der ankylosierenden Spondylitis und PsA [16,52,53] .

2.6. Medikamentöse Therapie

Als supportive analgetische Bedarfstherapie kommen bei der PsA nichtsteroidale Antirheumatika zum Einsatz [54]. Glukokortikoide finden eine systemische oder intraartikuläre Anwendung in floriden Krankheitsphasen. Bei progredienten Verläufen ist eine Basisbehandlung mit DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs) notwendig. Aus der Gruppe der DMARDs zeigen nach einer Cochrane-Analyse offenbar nur parenterales hochdosiertes MTX, Gold und Sulfasalzin einen signifikanten Benefit in der Therapie der PsA [55]. Ciclosporin und Leflunomid wurden in dieser Metaanalyse nicht berücksichtigt, müssen aber aufgrund vorliegender Daten ebenfalls als wirksam angesehen werden [56-58]. Für keines der DMARDs konnte aber bisher sicher nachgewiesen werden, dass durch seinen Einsatz der radiologische Progress positiv beeinflusst wird.

Vor der Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte in zahlreichen placebokontrollierten randomisierten prospektiven Studien gezeigt werden, dass eine gute Wirkung sowohl auf die arthritischen wie auch kutanen Symptome erzielt werden kann. Auch sind sie bislang die einzigen Medikamente, für die eine Hemmung der Progression der Knorpel- und/oder Knochendestruktion beschrieben ist. Das Prinzip der TNF α -Blocker beruht auf einer pharmakologischen Blockade des TNF α -Moleküls oder seines Rezeptors durch gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper. Aktuell zugelassene Substanzen hierfür sind Etanercept, Infliximab, Adalimumab und Golimumab [59-66].

III. FRAGESTELLUNG

Lange Zeit wurde die Psoriasisarthritis als „kleine Schwester“ der rheumatoiden Arthritis angesehen. Relativ spät wurde die PsA als eigene klinische Entität von der rheumatoiden Arthritis abgegrenzt [67]. Auch die lange vorherrschende Meinung, die PsA nehme keine schweren Verläufe, wurde in den letzten Jahren zunehmend widerlegt. Studien haben gezeigt, dass die PsA mit radiologisch messbaren progredienten Gelenkschäden einhergehen kann. Ausgeprägte Deformitäten und Bewegungseinschränkungen der Gelenke kommen in 1-3% der PsA-Fälle vor (Arthritis mutilans) [4,5,63]. Bislang konnte jedoch keine sichere Assoziation nachgewiesen werden zwischen dem klinischen Bild der Arthritis und dem Schweregrad des radiologischen Verlaufs.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war daher, zu untersuchen, ob es eine Assoziation zwischen dem radiologisch messbaren Verlauf und verschiedenen klinischen Krankheitsparametern (z.B. der Anzahl geschwollener Gelenke) gibt. Diese Parameter sollten hinsichtlich ihrer Aussagekraft als Risikofaktoren für die radiologisch messbare fortschreitende Gelenkzerstörung evaluiert werden.

Im Hinblick auf die jüngsten Erfolge in der antirheumatischen Therapie mit TNF-alpha-Blockern haben wir uns als 2. Ziel die Aufgabe gestellt, den Stellenwert der antirheumatischen Therapie im Hinblick auf die radiologische Progression auszuwerten.

IV. PATIENTEN UND METHODEN

4.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde an der Medizinischen Universitätsklinik des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I (Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie) und am Stadtklinikum Ludwigshafen durchgeführt. Das Studienkollektiv setzte sich aus Patienten zusammen, die im Zeitraum 2004-2009 in den rheumatologischen Ambulanzen der Universitätsklinik des Saarlandes und des Stadtklinikums Ludwigshafen aufgrund einer Psoriasisarthritis behandelt worden waren.

Ziel der Studie war die Untersuchung klinischer Risikofaktoren auf eine mögliche Assoziation mit radiologischen Gelenkschäden bei PsA. In die Studie aufgenommen wurden daher nur Patienten, bei denen komplette Datensätze sowohl des klinischen als auch des radiologischen Gelenkstatus vorlagen. Es mussten bei jedem Patienten mindestens 2 konsekutive Dokumentationen von Röntgenbildern des Hand- und Vorfußskeletts vorliegen: eine Röntgenaufnahme des Ausgangszustandes der Gelenkschäden und mindestens eine Röntgenverlaufskontrolle, ohne die eine Verlaufsbeobachtung nicht möglich gewesen wäre.

Der Zeitraum zwischen zwei Patientenvorstellungen zur klinischen und radiologischen Verlaufskontrolle wurde als Kontrollintervall definiert. Das mittlere Zeitintervall betrug 12 Monate (+/- 3 Monate). Je nach Anzahl der Röntgenkontrollen pro Patient konnten so ein oder mehrere Kontrollintervalle bei einem Patienten ausgewertet werden. Die Datenanalyse wurde anschließend noch prospektiv nicht-interventionell für 1 Jahr fortgeführt. Insgesamt lagen Daten aus 118 Kontrollintervallen bei einer Gesamtzahl von 53 Patienten vor.

Die Aufgabe des Doktoranden bestand in der Durchsicht der Krankenakten mit Erstellung der klinischen Daten zur statistischen Auswertung. Die Daten wurden in Anlehnung an das vom ACR definierte Core-Set zur Evaluation der RA selektioniert und in einer Excel-Verlaufstabelle zusammengetragen.

Neben der Erhebung klinischer Daten aus den Krankenakten wurden sämtliche Röntgenbilder der Studienpatienten vom Doktoranden unter Anleitung des Radiologen nachbefundet. Dies erfolgte nach den Vorgaben des radiologischen

Scoring-Systems (siehe unten). Somit wurde eine genaue und einheitliche Stadien-Einteilung der radiologischen Gelenkveränderungen bei den verschiedenen Patienten für eine aussagekräftige Statistik gewährleistet.

Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Universität des Saarlandes genehmigt.

4.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Studienbeginn erfolgte durch den Doktoranden eine genaue Durchsicht der Krankenakten zur Sicherung der Diagnose der Psoriasisarthritis anhand der CASPAR-Kriterien (2005) [68].

CASPAR-Kriterien (2005):

Entzündliche muskuloskelettale Erkrankung (Gelenke, Wirbelsäule, Enthesitiden) plus drei oder mehr der folgenden acht Kriterien:

Tabelle 2. CASPAR-Kriterien (2005)

Bestehende Psoriasis
Anamnestisch bekannte Psoriasis (falls aktuell ohne Symptome)
Psoriasis in der Familienanamnese
Psoriatische Nageldystrophie
Rheumafaktor negativ
Bestehende Daktylitis
Anamnestisch bekannte Daktylitis
Radiologische Anzeichen einer juxtaartikulären Knochenneubildung

Einschlusskriterien:

1. Gesicherte Psoriasisarthritis (CASPAR-Kriterien)
2. Mindestens 18 Jahre alt
3. Unveränderte antirheumatische Therapie im Beobachtungszeitraum für mindestens 6 Monate vor der Kontrollvisite
4. Radiologische und klinische Verlaufsdokumentation über mindestens 2 Zeitpunkte

Ausschlusskriterien:

1. andere rheumatische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, M. Bechterew
2. HIV-Infektion oder maligne Erkrankung
3. Umstellung der antirheumatischen Therapie zwischen den Beobachtungszeitpunkten

4.3. Daten des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten 53 Patienten (20 Frauen und 33 Männer) in die Studie eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter betrug (Median) 55 Jahre (min-max: 23-73 Jahre). Nachfolgend dargestellt sind demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Tabelle 3, Abbildung 6). Abbildung 7 zeigt außerdem die präklinischen Zeitspannen vom Auftreten der Beschwerden bis zum ersten Klinikaufenthalt der Patienten.

Tabelle 3. Patientencharakteristika bei erstem Klinikaufenthalt

Anzahl der Patienten	53
Weiblich/männlich	20/33
HLA B-27 positiv (% der Patienten)	15,8% (6/38)*
Rheumafaktor positiv (% der Patienten)	9,4% (5/53)
Auftreten der Psoriasis vulgaris <ul style="list-style-type: none"> • vor der Arthropathie • nach der Arthropathie Keine Psoriasis (% der Patienten)	75,8% (40/53) 17% (9/53) 7,6% (4/53)
Durchschnittliches Alter in Jahren (min-max)	54.8 (23-73)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monaten (min-max)	39.7 (0-240)
Familienanamnese der Psoriasis (-arthritis) (% der Patienten)	56.8% (25/44)

Durchschnittliche Anzahl schmerzhafter Gelenke (min-max)	6.6 (0-29)
Durchschnittliche Anzahl geschwollener Gelenke (min-max)	4.7 (0-30)
Medikamentenanamnese vor Studienbeginn (% der Patienten)	
Keine Medikamente	24,5% (13/53)
NSAR	49% (26/53)
Kortikosteroide	35.8% (19/53)
DMARDs	17% (9/53)
TNFα-Blocker	0%
Globale Einschätzung der Aktivität durch den Patienten (% der Patienten)	
Niedrige Aktivität	13.2% (7/53)
Moderate Aktivität	52.8% (28/53)
Hohe Aktivität	34% (18/53)

NSAR=nichtsteroidale Antirheumatika, DMARDs=Disease-modifying antirheumatic drug, TNF α -Blocker=Tumornekrose- α -Blocker, *HLA B-27 wurde bei 38 Patienten bestimmt.

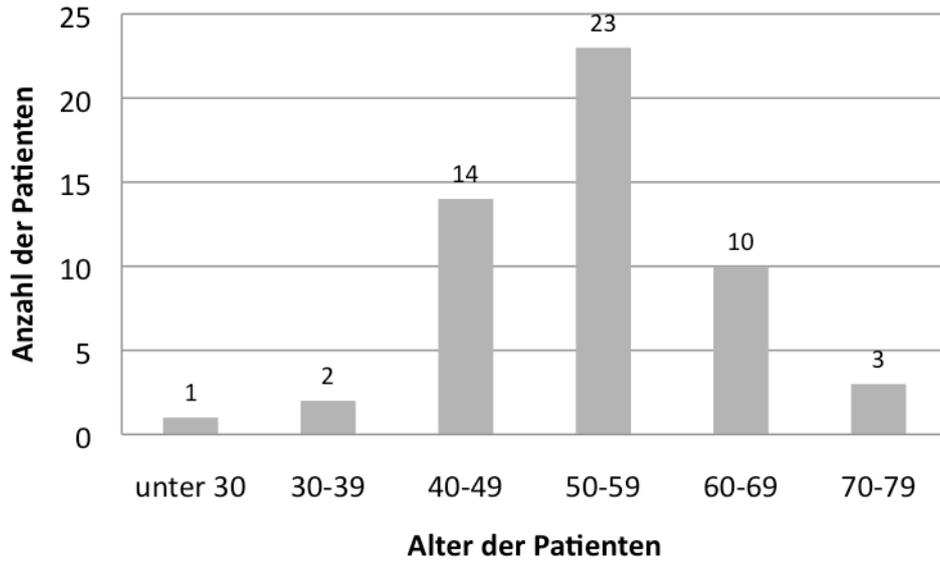


Abbildung 6. Altersverteilung der Patienten (n=53).

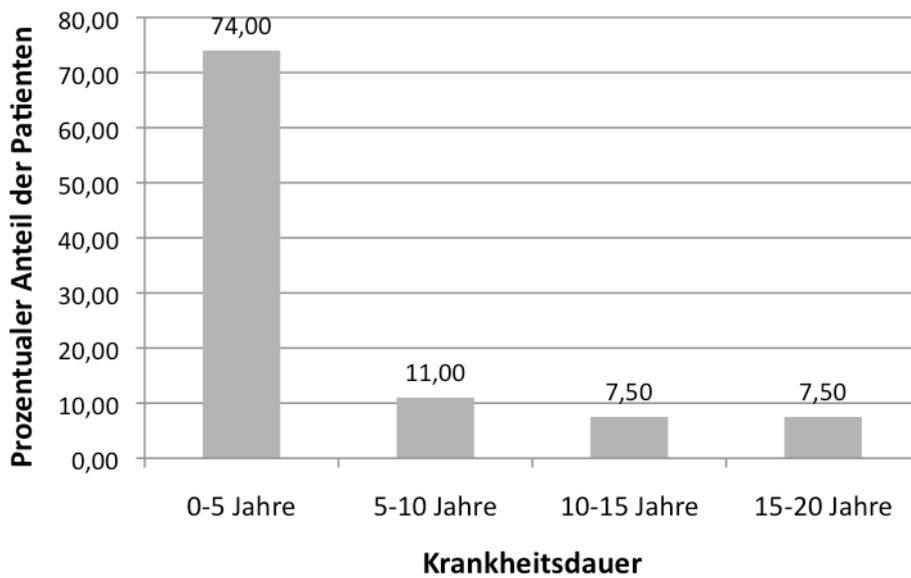


Abbildung 7. Krankheitsdauer bis zum erstem Klinikaufenthalt (n=53).

4.4. Medikamentöse Therapie in der Studie

Tabelle 4 zeigt die verschiedenen Antirheumatika, die den Patienten während des Beobachtungszeitraums der Studie verabreicht wurden. Für jedes Präparat ist außerdem die Anzahl der Kontrollintervalle angegeben, in denen es eingesetzt wurde. Die Dosis der Medikamente blieb konstant.

Tabelle 4. Zusammenfassung der Studienmedikation.

Medikamente	Mittlere Dosis	Therapeutische Breite	Anzahl der Kontrollintervalle n=118 (%)
Keine Medikamente			9 (7.6%)
NSAR			
Ibuprofen	828.6 +/- 458.9 mg/Tag	600-2400 mg	12 (10.2%)
Diclofenac	86 +/- 48 mg/Tag	25-150 mg	10 (8.5%)
Rofecoxib	25 mg/Tag	25 mg	6 (5.1%)
Kortikosteroide (Prednisolon-äquivalent)	6.8 +/- 4.9 mg/Tag	2.5-10 mg	41 (34.8%)
DMARDs			
Sulfasalazin	1947.4 +/- 437.6 mg/Tag	1000-3000 mg	23 (19.5%)
Methotrexat	15.8 +/- 3.8 mg/Woche	10-20 mg	80 (67.8%)
Leflunomid	19.4 mg/Tag	10-20 mg	19 (16.1%)

Cyclosporin A	225 +/- 86.6 mg/Tag	150-300 mg	4 (3.4%)
TNF-alpha-Blocker			
Etanercept	45.8 +/- 9.58 mg/Woche	25-50 mg	15 (12.7%)
Adalimumab	40 mg/alle 2 Wochen	40 mg	13 (11.0%)

NSAR=nichtsteroidale Antirheumatika, DMARDs=Disease-modifying antirheumatic drugs, TNF α -Blocker=Tumornekrose- α -Blocker, Kontrollintervall= Zeitraum zwischen zwei radiologischen Verlaufskontrollen

Da es sich primär um eine retrospektive Arbeit handelt mit prospektiv nicht-interventioneller Fortführung für 1 Jahr, wurden Daten von Patienten ausgewertet, die im Kontrollintervall mit einem unveränderten, für mindestens 6 Monate vor der Kontrollvisite festen Therapieschema behandelt worden waren. Für die Stratifizierung in einheitliche Therapiegruppen wurde folgende Definition vorgenommen:

1. Als repräsentativ für das Therapieregime innerhalb eines Kontrollintervalls galt das Präparat mit dem stärksten antirheumatischen Effekt. Als stärkste Wirkstoffgruppe wurden die TNF-alpha-Blocker definiert, gefolgt von den DMARDs und nachgeordnet den NSARs (TNF-alpha-Blocker > DMARDs > NSARs). Patienten mit Kombinationstherapien wurden deswegen in die Kategorie ihres wirksamsten bzw. stärksten Präparates zugeteilt. Voraussetzung war dass dieses über eine Zeitspanne von mindestens 6 Monaten gegeben worden war.
2. Statistisch ausgewertet wurden nur die Unterschiede zwischen den beiden Therapieprinzipien: DMARDs oder Biologicals. Ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Präparaten der DMARDs oder der verschiedenen TNF α -Blocker erfolgte nicht. Bei der Auswertung der Daten wurden somit zwei Behandlungsarme unterschieden:

- Arm 1: DMARD-Therapie: DMARD-Monotherapie oder Kombination mehrerer DMARDs.
- Arm 2: TNF-alpha-Blocker-haltige Therapie: TNF-alpha-Blocker als Monotherapie oder in Kombination mit einem DMARD
- Die Therapie mit NSAR und low dose Kortikoiden als zusätzliche Therapie in Arm 1 und 2 wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei allen Patienten wurden im Verlauf in regelmäßigen Abständen die Laborparameter kontrolliert: kleines Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Leberwerte (GOT, GPT, γ GT im Serum) und Nierenwerte (Kreatinin und Harnstoff im Serum).

Allgemeine Kontraindikationen für den Einsatz von DMARDs und Biologicals, wie das Vorliegen einer Schwangerschaft sowie schwere Infektionen innerhalb der letzten 3 Monate, waren in der Aktendokumentation berücksichtigt. Außerdem war bei Patienten vor Einleitung einer TNF-Therapie zum Ausschluss einer Tuberkulose ein Röntgen-Thorax und ein Tuberkulin-Hauttest durchgeführt worden.

Bei der statistischen Auswertung wurden auch die Therapieabbruchraten und die Inzidenz unerwünschter Wirkungen berücksichtigt. In Tabelle 5 sind die Gründe zusammengefasst, die zu einem vorzeitigen Absetzen der Präparate innerhalb der Kontrollintervalle geführt hatten.

Tabelle 5. Häufigkeit der Nebenwirkungen von DMARDs und TNF α -Blockern.

Medikament (Nebenwirkung)	Anzahl der Intervalle
MTX (Übelkeit und Erbrechen)	10
MTX (GOT und/oder GPT > 3fache der Normwerte)	7
Azulfidine (Übelkeit und Erbrechen)	4
Leflunomid (GOT und/oder GPT > 3fache der Normwerte)	3
Cyclosporin A (Kreatininanstieg)	1
Ineffektivität	
MTX	4
Azulfidine	5
Leflunomid	4
Cyclosporin A	2
Adalimumab	1
Infektkomplikation	
MTX	2
Leflunomid	1
Adalimumab	1
Etanercept	2

4.5. Erfassung der klinischen Krankheitsaktivität

Im folgenden Abschnitt werden die klinischen Verlaufsparemeter beschrieben, die von den in den rheumatologischen Ambulanzen tätigen Ärzten regelmäßig erhoben worden waren. Vor Studienbeginn und im prospektiven nicht-interventionellen Intervall von 1 Jahr nach Studienbeginn. Die klinischen Daten zu den einzelnen Patienten wurden vom Doktoranden im Studienverlauf aus den Krankenakten zusammengetragen, in einer Excel-Matrix zusammengefasst und zur statistischen Auswertung aufgearbeitet.

In einer 2011 publizierten Studie entwickelten Mumtaz et al. den Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), welcher auf der klinischen Evaluation von 5 Kriterien basiert: Gelenkmanifestation, Psoriasis vulgaris, Enthesitis, Daktylitis und spinale Beteiligung. Er korrelierte gut mit der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität und soll eine Unterscheidung ermöglichen zwischen den Patienten, die eine Therapieumstellung benötigen und jenen, bei denen das nicht erforderlich ist [70]. Dieser Score wurde jedoch nicht von uns verwendet, da keine vollständige Dokumentation für Enthesitis, Daktylitis und spinale Beteiligung in den Krankenakten vorlag und unser Fokus auf der peripheren Arthritis und der radiologischen Gelenkprogression lag.

Die in unserer Studie erhobenen klinischen Parameter entsprechen im wesentlichen dem vom ACR definierten Core-Set zur Evaluation der RA [69], allerdings mit einigen Modifikationen, um der PsA und ihren Besonderheiten gerecht zu werden. Folgende Parameter wurden vom Doktoranden zu jedem klinischen und radiologischen Untersuchungstermin aus den Krankenakten erhoben und als Verlauf dokumentiert:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke („tender joint count“, 68 Gelenke)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke („swollen joint count“, 66 Gelenke)
- Beurteilung des Ausmaßes des Psoriasisbefalls
- Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität (Visuelle Analogskala VAS)
- Patienteneinschätzung der Funktionskapazität des Bewegungsapparates (HAQ-Fragebogen)
- Entzündungsparameter (CRP, BSG)
- Röntgenbilder der Hände und Vorfüße
- Medikation im Intervall (DMARD-Therapie oder TNF-alpha-blocker-haltige Therapie)

4.5.1. Evaluation des klinischen Gelenkstatus

Folgende Gelenke waren auf ihre Druckschmerzhaftigkeit untersucht und in den Krankenakten dokumentiert worden: temporomandibular-, Sternoklavikular-, Acromioklavikular-, Schulter-, Ellenbogen-, Handgelenk, MCP, PIP, DIP, Hüft- und Kniegelenke, OSG, Tarsus, IP der Großzehe, MTP, PIP und DIP je als ein Gelenk. Zur Erfassung der Anzahl geschwollener Gelenke waren dieselben Gelenke untersucht worden, mit Ausnahme des Hüftgelenks.

4.5.2. Evaluation des Hautbefalls

Aufgrund der retrospektiven Studienlage konnte die Aktivität des Hautbefalls nicht wie üblich mit dem PASI-Score erfasst werden. Hierzu war keine ausreichende Dokumentation in den rheumatologischen Krankenakten vorhanden. Stattdessen konnte der Prozentsatz der betroffenen Körperoberfläche (BSA = body surface area) ermittelt werden. Je nach Ausprägungsgrad wurden Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris unterschieden.

Tabelle 6. Schweregrade der Psoriasis vulgaris.

Schweregrad	Body Surface Area (BSA)
Leicht	< 5 Prozent
Mittelschwer *	5-20 Prozent
Mittelschwer bis schwer *	20-30 Prozent
Schwer **	>30 Prozent

*) oder weniger wenn Hand- oder Fußflächen betroffen;

***) erythrodermische Läsionen, Psoriasis-Arthritis

4.5.3. Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Die Krankheitsaktivität wurde von den Patienten anhand der Visuellen Analogskala (VAS) global eingeschätzt (Abb. 8). Beantwortet wurde die Frage nach dem Allgemeinbefinden unter Berücksichtigung aller Auswirkungen der PsA (z.B. Schmerzen, Steifigkeitsgefühl).

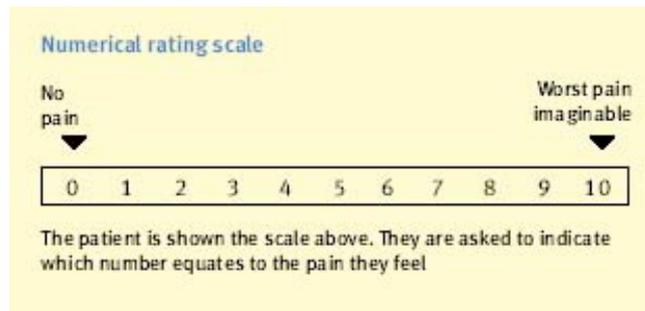


Abbildung 8. Visuelle Analogskala

Visual analog scale. Assessment of acute and chronic pain. Anaesthesia UK, 2009

Zur statistischen Auswertung wurde der von den Patienten angegebene VAS-Wert in Form von Kategorien subsumiert (Tabelle 7).

Tabelle 7. Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der VAS.

Schweregrad	Subjektive Beschwerden
0	Keine Beschwerden
> 0-3	Leichte Beschwerden
4-7	Mittelstarke bis starke Beschwerden
> 7-10	Sehr starke Beschwerden

Zusätzlich war bei einem Teil der Patienten der Grad der funktionellen Beeinträchtigung mithilfe des HAQ-Fragebogens (Health Assessment Questionnaire) erfasst und dokumentiert worden. Hierbei waren Fragen zur Mobilität, Ausmaß und Dauer der Morgensteifigkeit, An- und Ausziehen und Griffstärke gestellt worden. Der HAQ-Score konnte in der Auswertung als statistischer Parameter jedoch nicht verwendet werden, da er nur bei weniger als der Hälfte der Patienten komplettiert vorlag.

4.6. Erfassung der radiologischen Gelenkschäden

Um das Ausmaß der radiologischen Gelenkschäden des Hand- und Vorfußskeletts zu erfassen, wurden sämtliche Röntgenbilder der Studie vom Doktoranden unter Anleitung des Radiologen nachbefundet, ausgewertet und retrospektiv „gescored“. Es wurde hierbei die Scoring-Methode nach Ratings verwendet. Es ist die einzige validierte Scoring-Methode, die sowohl die Destruktions- als auch die Proliferationstendenz der PsA in die Wertung einbezieht.

Es wurden insgesamt 40 Gelenke radiologisch ausgewertet:

- Handgelenke
- Fingergrundgelenke
- Fingermittelgelenke
- Fingerendgelenke
- Daumenendgelenke
- An den Füßen das Großzehenendgelenk und die Zehengrundgelenke II bis V

Das Grading wurde für jedes Gelenk einzeln durchgeführt und basierte auf dem Ausmaß der proliferativen und erosiven Veränderungen. Der Ausprägungsgrad der Gelenkdestruktionen („Damagescore“) wurde für jedes Gelenk auf einer Skala von 0-5 bewertet.

Bei der Beurteilung der Osteodestruktionen wurde zwischen folgenden Graduierungen unterschieden:

0. normal
1. eine oder mehrere Erosionen mit Unterbrechungen der Grenzlamelle > 1mm und Destruktion der Gesamtgelenkoberfläche von > 10%
2. eine oder mehrere Erosionen mit Destruktion der Gesamtgelenkoberfläche von 11-25%
3. 26-50% Zerstörung der Gesamtgelenkoberfläche
4. 51-75% Zerstörung der Gesamtgelenkoberfläche
5. totale Zerstörung der Gesamtgelenkoberfläche oder Ankylosierung

Bei der Einschätzung der Osteoproliferationen wurde folgende Skalierung verwendet:

0. normal
1. knöcherner Proliferation von 1-2mm oder Knochenverdickung um bis zu 25% des ursprünglichen Durchmessers
2. knöcherner Proliferation von 2-3mm oder Knochenverdickung um 26-50% des ursprünglichen Durchmessers
3. knöcherner Proliferation von >3mm oder Knochenverdickung um >50% des ursprünglichen Durchmessers
4. knöcherner Ankylose

Nach Auswertung nach den obigen Kriterien wurde für die 40 Gelenke ein Destruktions- (0-200) und ein Proliferationsscore (0-160) gebildet. Diese zwei Scores wurden dann zu einem Gesamtscore (0-360) addiert.

4.7. Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der Arbeit war der radiologische Verlauf des Hand- und Vorfußskeletts. Eine radiologische Progression wurde definiert als eine Zunahme des Ratingen-Scores. Dies war der Fall, wenn mindestens eine (oder mehrere) neue Läsionen (Erosionen und/oder Proliferationen) aufgetreten waren oder wenn bestehende Läsionen sich im Vergleich zur Voraufnahme verschlechtert hatten.

Sekundäre Endpunkte waren:

- Änderungen des klinischen Gelenkstatus
 - Anzahl geschwollener Gelenke
 - Anzahl schmerzhafter Gelenke
- Aktivität der Psoriasis vulgaris
- Subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität
- BSG, CRP
- Therapieregime im Beobachtungszeitraum (DMARDs und/oder TNF-alpha-Blocker)

4.8. Statistische Auswertung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, herauszufinden ob verschiedene klinische Ausprägungen der PsA möglicherweise mit einer radiologischen Progression assoziiert sind.

In 2x2 Kreuztabellen wurde die abhängige Variable „radiologischer Verlauf“ jeweils gegen den Verlauf der einzelnen klinischen „Risikovariablen“ ausgewertet.

Je nach Entwicklung der klinischen und radiologischen Veränderungen seit der letzten Untersuchung wurde zwischen stabilen bzw. regredienten, und progredienten Verläufen unterschieden. Als Risikovariablen wurden dabei in die Analyse eingeschlossen: die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten anhand der VAS, die Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke, CRP, BSG, das Ausmaß der Psoriasisefloreszenzen (BSA) und die Art der Medikation (DMARDs und/oder TNF-alpha-Blocker).

Die Untersuchung auf einen statistischen Zusammenhang dieser klinischen Merkmale mit dem radiologischen Verlauf wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Falls die erwarteten Häufigkeiten in einem der Felder kleiner als fünf waren, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. P-Werte < 0.05 wurden als signifikant angesehen.

Die statistischen Berechnungen und die graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe der Computerprogramme SPSS 17.1 und MS Excel durchgeführt.

V. ERGEBNISSE

Es wurden 118 Kontrolluntersuchungen bei 53 Patienten ausgewertet. Das mittlere Zeitintervall zwischen 2 radiologischen Untersuchungen betrug 12 +/- 3 Monate. Eine radiologische Progression konnte bei insgesamt 11 Patienten bzw. in 14 Intervallen nachgewiesen werden. Die mittlere Änderung im Ratingen Score betrug dabei +2,21 +/- 3,21. Die relativ große Standardabweichung ist darauf zurückzuführen, dass 1 Patient eine akzelerierte PsA zeigte, bei der es innerhalb von 1 Jahr zu einem Ratingen Score von +13 gekommen war. Blendet man diesen Patienten aus, kam es bei allen anderen Patienten durchschnittlich zu einer Zunahme des Ratingen Score von +1,38 +/- 0,86 im Vergleich zur Voraufnahme.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in Form von Kreuztabellen und Balkendiagrammen dargestellt. Der Prozentsatz in den Kreuztabellen entspricht dem prozentualen Anteil der Kontrollintervalle in denen die Beobachtung gemacht wurde.

5.1. Assoziation des radiologischen Verlaufs mit der Anzahl geschwollener Gelenke

Es konnten insgesamt 26 Kontrollintervalle ausgewertet werden, in denen die Anzahl der geschwollenen Gelenke im Verlauf zugenommen hatte. In 8 dieser 26 Verlaufskontrollen (30,8%) wurde eine Verschlechterung des radiologischen Verlaufs festgestellt (Ratings $+2,55 \pm 3,94$).

In 89 der untersuchten Kontrollintervalle war die Anzahl geschwollener Gelenke entweder gleichgeblieben oder vermindert. Hier konnte nur in 5 der 89 Intervalle (5,6%) eine Progredienz radiologischer Gelenkschäden nachgewiesen werden (Ratings $+1,75 \pm 1,5$) ($p=0,001$).

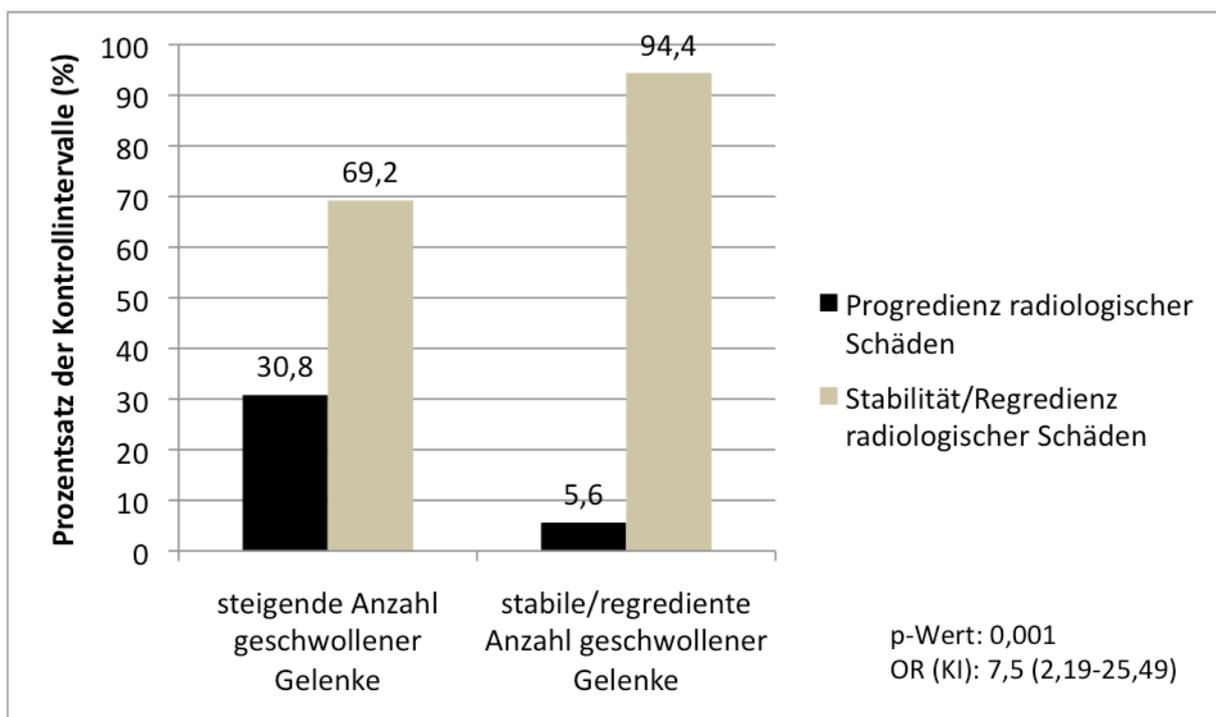


Abbildung 9. Progredienz geschwollener Gelenke und radiologischer Progress.

Gegenüberstellung der Kontrollintervalle nach radiologischem Outcome, stratifiziert nach der Anzahl geschwollener Gelenke. 30,8% mit zunehmender Anzahl geschwollener Gelenke *versus* 5,6% mit stabiler oder rückläufiger Anzahl geschwollener Gelenke entwickelten eine radiologische Progression (statistisch signifikanter Unterschied).

5.2. Assoziation des radiologischen Verlaufs mit der Anzahl schmerzhafter Gelenke

Für die schmerzhaften Gelenke konnte ein Trend mit dem radiologischen Verlauf festgestellt werden. Progrediente radiologische Gelenkschäden fanden sich in 17,1% der Verlaufskontrollen von Patienten (Ratingen +1,2 +/- 0,447) bei denen die Anzahl schmerzhafter Gelenke zugenommen hatte. Patienten mit stabiler oder regredienter Anzahl schmerzhafter Gelenke zeigten in 8,8% der Kontrollen eine Progredienz radiologischer Schäden (Ratingen +1,857 +/- 1,214) ($p=0,211$).

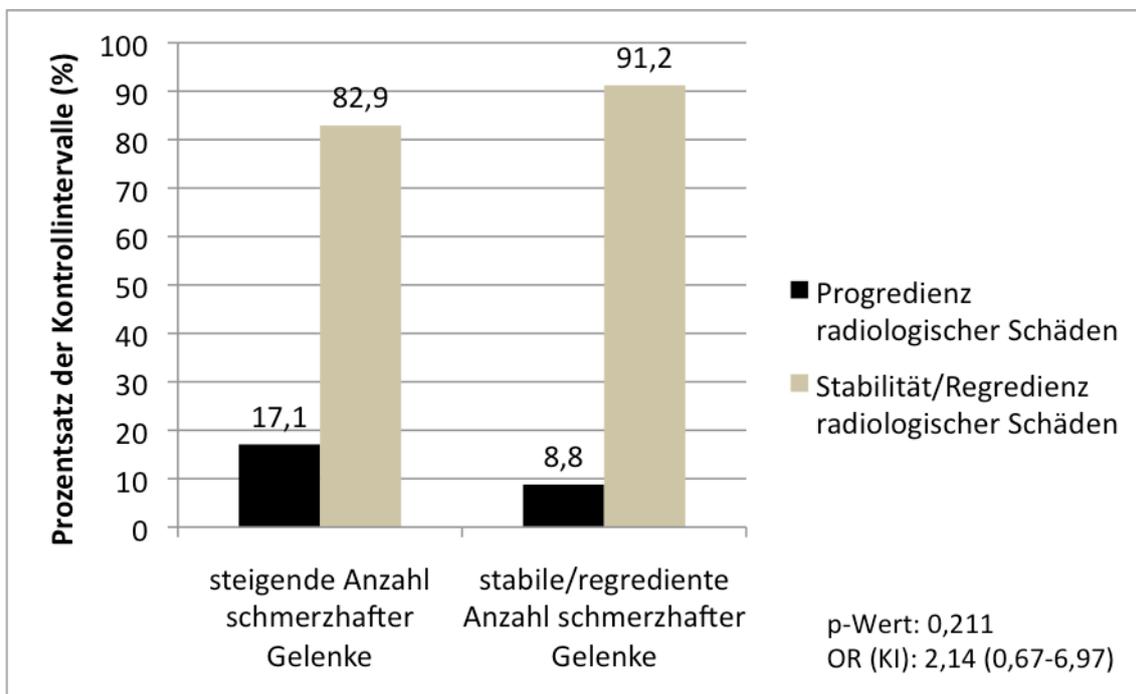


Abbildung 10. Progredienz schmerzhafter Gelenke und radiologischer Progress. Gegenüberstellung der Kontrollintervalle nach radiologischem Outcome, stratifiziert nach der Anzahl schmerzhafter Gelenke. 17,1% mit steigender Anzahl schmerzhafter Gelenke *versus* 8,8% mit stabiler Anzahl schmerzhafter Gelenke zeigten eine radiologische Progression (kein statistisch signifikanter Unterschied).

5.3. Assoziation des radiologischen Verlaufs mit dem Ausmaß des Hautbefalls der Psoriasis vulgaris

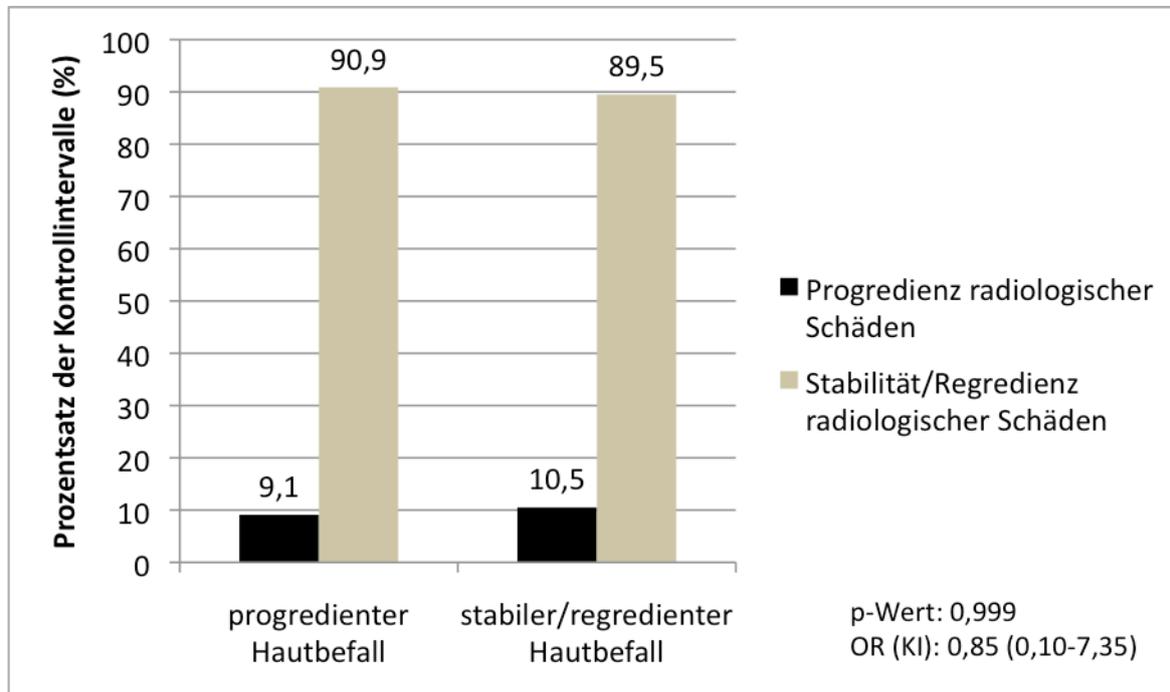


Abbildung 11. Hautbefall und radiologischer Progress. Gegenüberstellung der Kontrollintervalle nach radiologischem Outcome, stratifiziert nach der Entwicklung des Hautbefalls. 9,1% mit stärkerem Psoriasisbefall *versus* 10,5% mit stabilem Psoriasisbefall zeigten eine radiologische Progression.

5.4. Assoziation des radiologischen Verlaufs mit der Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS)

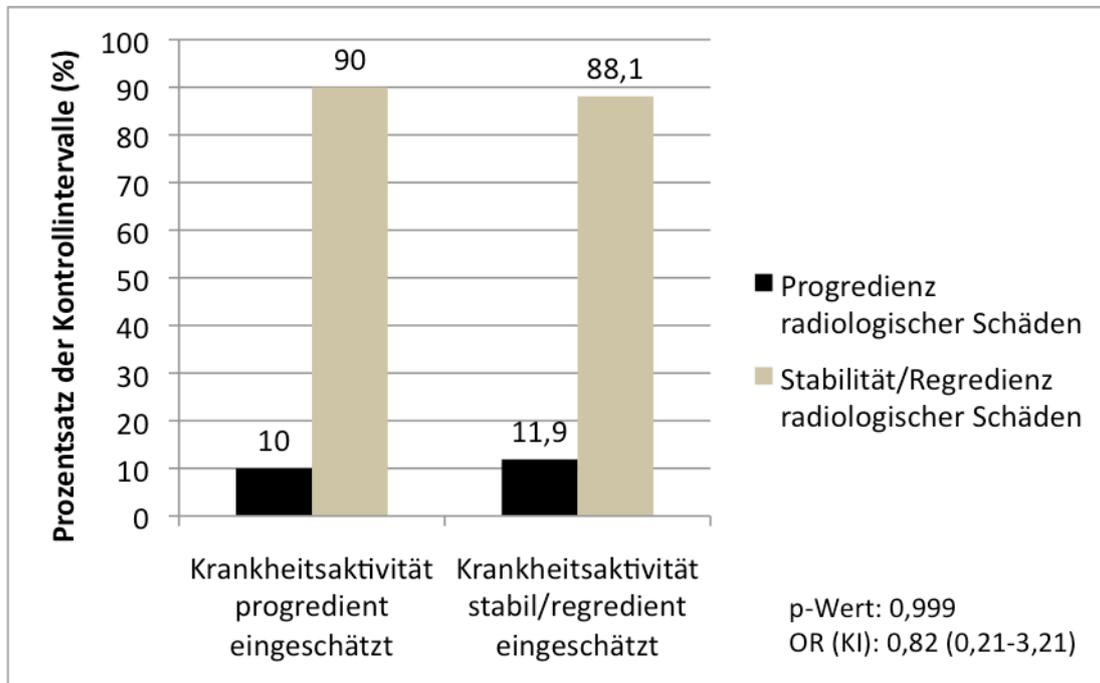


Abbildung 12. Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) und radiologischer Progress. Gegenüberstellung der Kontrollintervalle nach radiologischem Outcome, stratifiziert nach der klinischen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten gemäß der visuellen Analogskala (VAS). 10% mit gesteigerter Krankheitsaktivität *versus* 11,9% mit stabiler Krankheitsaktivität entwickelten eine radiologische Progression.

5.5. Assoziation des radiologischen Verlaufs mit der Blut-senkungsgeschwindigkeit

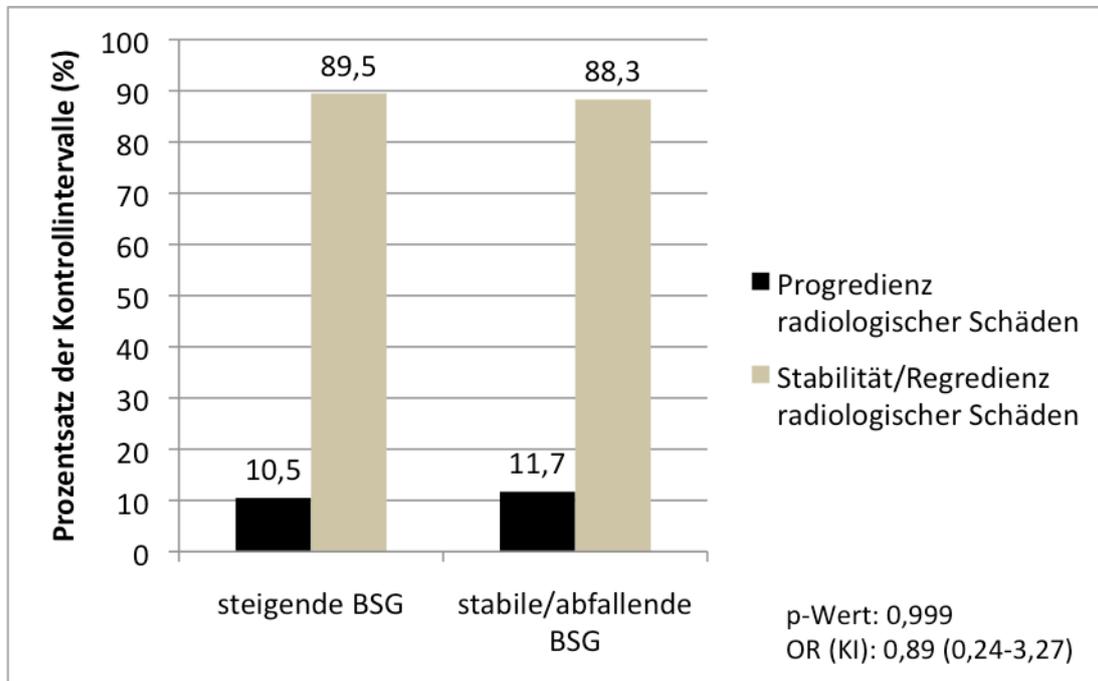


Abbildung 13. BSG-Verlauf und radiologischer Progress. Gegenüberstellung der Kontrollintervalle nach radiologischem Outcome, stratifiziert nach dem BSG-Verlauf. 10,5% mit steigender BSG *versus* 11,7% mit stabiler BSG zeigten eine radiologische Progression.

5.6. Assoziation des radiologischen Verlaufs mit dem C-reaktiven Protein

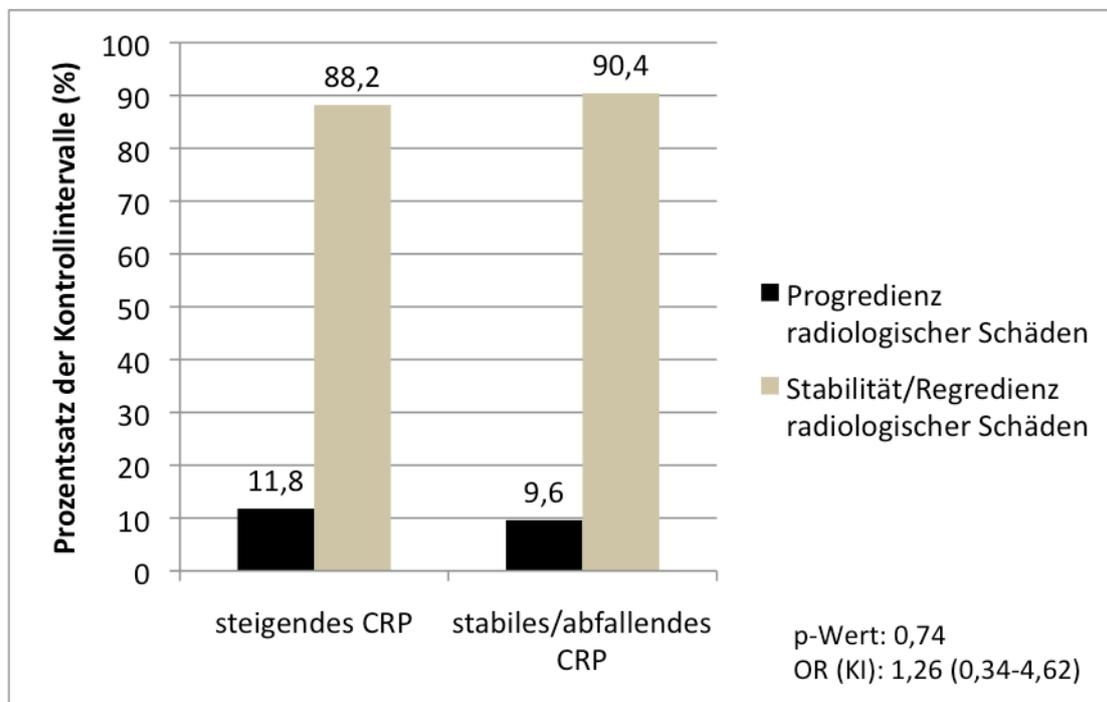


Abbildung 14. CRP-Verlauf und radiologischer Progress. Gegenüberstellung der Kontrollintervalle nach radiologischem Outcome, stratifiziert nach dem CRP-Verlauf. 11,8% mit steigendem CRP *versus* 9,6% mit stabilem CRP entwickelten eine radiologische Progression.

5.7. Assoziation des radiologischen Verlaufs mit dem Therapieregime (DMARDs oder TNF-alpha-Blocker)

Es konnten insgesamt 67 Kontrolluntersuchungen ausgewertet werden, in denen 39 Patienten mit einer DMARD-Monotherapie behandelt worden waren. In 14 von 67 (20,8%) Intervallen (12 Patienten) konnte dabei eine radiologische Progression beobachtet werden. Die durchschnittliche Abweichung von den Ausgangswerten beim Ratingen Score betrug $+ 2,27 \pm 3,58$. Von diesen 12 Patienten wurden 6 Patienten auf TNF-alpha-Inhibitoren umgestellt. Bei allen 6 Patienten konnte im weiteren Verlauf eine Hemmung der radiologischen Progression beobachtet werden (Ratingen $-0,714 \pm 1,11$). Die Negativierung des Ratingen Score zeigt an, dass es unter TNF-alpha-Inhibitoren nicht nur zu einer Stabilisierung der radiologischen Gelenkdestruktion kam, sondern bei 2 Patienten konnte zudem eine „Ausheilung“ der Gelenkläsionen festgestellt werden. Interessanterweise zeigte 1 Patient, bei dem wegen Nebenwirkungen erneut auf DMARDs gewechselt werden musste, eine diskrete Fortsetzung der radiologischen Gelenkdestruktion (Ratingen $+ 1$) nachdem diese vorher unter TNF-alpha-Inhibitoren zum Stillstand gekommen war.

TNF-alpha-Inhibitoren wurden in insgesamt 28 auswertbaren Kontrollintervallen bei 18 Patienten eingesetzt. In keinem der Fälle (0 von 28 Intervallen) konnte eine Verschlechterung radiologischer Gelenkschäden festgestellt werden (Ratingen Score $-0,225 \pm 0,668$) ($p=0,009$).

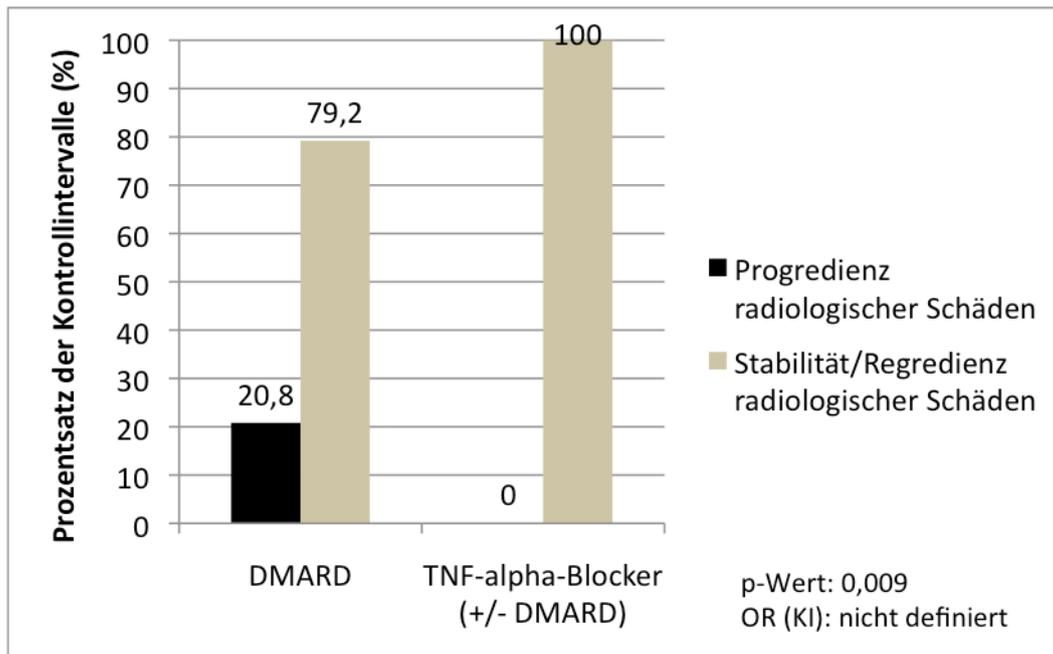


Abbildung 15. Antirheumatische Therapie und radiologischer Progress. Gegenüberstellung der Kontrollintervalle nach radiologischem Outcome, stratifiziert nach der antirheumatischen Therapie (DMARDs oder TNF-alpha-Blocker haltige Therapie). 20,8% unter DMARDs *versus* 0% unter Biologicals zeigten eine radiologische Progression. In 4 Kontrollintervallen kam es zum vorzeitigen Abbruch der TNF α -Blocker-Therapie: einmal wegen Ineffektivität und dreimal wegen prolongiertem Infekt.

VI. DISKUSSION

6.1. Identifikation potentieller Risikoparameter für die radiologische Progression

Eine individuelle Abschätzung der Prognose zum Krankheitsverlauf der PsA ist schwierig. Studiendaten belegen, dass die PsA vergleichbar schwere Verläufe wie die rheumatoide Arthritis nehmen kann [45]. So wurde in einigen Studien bei 67% der Patienten schon bei Erstvorstellung in der Klinik mindestens 1 Gelenkerosion im Röntgenbild gefunden [3,4,45]. 20% der Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt bereits >5 deformierte Gelenke, bei 11% lag darüber hinaus eine deutliche Bewegungseinschränkung vor [3]. Kane et al zeigten auf, dass im Verlauf von 2 Jahren nach Diagnosestellung 47% der Patienten erosive Gelenkschäden aufweisen [39]. Nach 10 Jahren Krankheitsverlauf wurden bei 55% der Patienten Gelenkschäden in >5 Gelenken entdeckt [71]. Auch in anderen Untersuchungsreihen wurde beobachtet, dass mehr als die Hälfte der Patienten progrediente erosive Verläufe bis hin zu einer „Arthritis mutilans“ zeigen und an einer schweren Funktionseinschränkung der Gelenke leiden [5,4,72,73].

In einer Vergleichsstudie zum Schweregrad radiologischer Läsionen bei PsA und RA fanden Rahman et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern. Die Anzahl der betroffenen Gelenke und die Intensität der einzelnen Läsionen waren vergleichbar [45]. Die psychische Belastung soll im Einzelfall stärker als bei der RA aufgrund der oftmals gleichzeitig stigmatisierenden Hautaktivität bei PsV sein [74,75]. Außerdem konnte ein im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung um 60% erhöhtes Mortalitätsrisiko am ehesten in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität der PsA nachgewiesen werden [76].

Die radiologische Manifestation der PsA dokumentiert in den meisten Fällen eine irreversible Schädigung der Band-, Sehnen- und Gelenkstrukturen. Die Evaluation von prognostischen Markern für den radiologischen Verlauf der PsA kann eine effiziente Sekundärprophylaxe der Erkrankung unter anderem durch gezielte und der Krankheitsaktivität angepasste Therapiemodalitäten bedeuten. Die durch Identifikation möglicher Risikoparameter verminderte Belastung des Patienten durch Röntgenbestrahlung ist kein tragendes Argument, sondern die Tatsache, dass der

Zeitpunkt der wirkungsvollen Therapie bereits vor Detektierung radiographischer Läsionen gefunden werden muss.

Bisher ist die Datenlage hierzu jedoch nicht umfangreich. Dies liegt zum einen daran, dass die PsA aufgrund der unterschiedlichen Manifestationsformen noch „unter“-diagnostiziert wird [77]. Zum andern wurden in den bisherigen Studien zu diesem Thema verhältnismäßig lange Kontrollintervalle von mehr als zwei Jahren betrachtet. Ziel dieser Arbeit war es daher, in kürzeren Zeitintervallen von ca. 12 Monaten die prognostische Wertigkeit klinischer Parameter für radiologische Gelenkschäden zu überprüfen.

6.2. Radiologische Messmethoden

Um den radiologischen Verlauf der PsA zu untersuchen, wurden Röntgenbilder ausgewertet, die in regelmäßigen Abständen von 12 +/- 3 Monaten bei den Patienten angefertigt worden waren. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns zeigen sich jedoch Schwankungen der Zeitintervalle zwischen den einzelnen Röntgenverlaufskontrollen: bei Patienten mit relativ bledem klinischen Beschwerdebild wurden tendenziell weniger häufig Röntgenkontrollen angeordnet als bei Patienten mit eindrücklicheren klinischen Befunden. Dies kann die Schwankungsbreite von +/- 3 Monaten erklären. Die daraus entstehende Verzerrung in den Daten wurde allerdings dadurch klein gehalten, dass bei praktisch allen Patienten nach spätestens 1,25 Jahren ein Röntgenbild im Follow-up angefertigt wurde und zwar unabhängig vom klinischen Beschwerdebild. Dies entspricht dem heutigen Therapiestandard, da auch radiologisch progrediente Verläufe bei ansonsten bledem klinischen Bild auftreten können (silent progressor).

Je nachdem wie lange ein Patient bereits in radiologischer Kontrolle bei uns war, ergaben sich zudem interindividuelle Differenzen hinsichtlich der Anzahl der Kontrolluntersuchungen pro Patient, was eine statistische Ungenauigkeit durch Über- oder Unterbewertung der klinischer Verläufe zur Folge hatte.

Es wurden Verlaufskontrollen der Röntgenaufnahmen des Hand- und Vorfußskeletts ausgewertet. Somit wurden radiologisch „nur“ 40 Gelenke evaluiert, während klinisch 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf Schwellungen

untersucht wurden. Der Grund, warum nur Hände und Vorfüße geröntgt wurden, ist der, dass bei der PsA die häufigsten und charakteristischen Veränderungen an den kleinen Gelenken zu beobachten sind. Die kleinen Gelenke der Hände und Vorfüße sind am frühesten und häufigsten betroffen. Zudem lassen sie sich röntgenologisch feiner beurteilen als die großen Gelenke. Dabei gilt es als erwiesen, dass die Veränderungen der kleinen Gelenke mit denen der großen Gelenke korrelieren und somit repräsentativ für die radiologische PsA-Aktivität sind [78].

Ein entscheidender Hinweis für das Fortschreiten der PsA sind die radiologisch messbaren erosiv-proliferativen gelenknahen Knochenveränderungen. Dies ist Grund, warum in dieser Arbeit die Klassifikation nach Ratings angewandt wurde [79,80]. Die Ratingen Methode erfasst nämlich im Gegensatz zu anderen Scores wie z.B. der Larsen Methode nur die knöchernen Veränderungen am Gelenk.

Weichteilschwellungen wurden als Kriterium abgelehnt, da sie in ihrer Beurteilbarkeit sehr stark von der Aufnahmequalität, insbesondere der Härte, abhängen und somit als unzuverlässig gelten und für die Verlaufsbeobachtung ungeeignet sind. Außerdem können sie vor allem die akute Aktivität des inflammatorischen Weichteilprozesses widerspiegeln und weniger den nachhaltig progredienten Verlauf. Darüber hinaus erfasst die Methode nach Ratings auch die beiden typischen Merkmale der Krankheit, nämlich das charakteristische Nebeneinander sowohl proliferativer als auch erosiv-destruierender Prozesse. Daher eignet sich diese Messmethode sehr gut zur Beurteilung radiologischer Gelenkschäden bei PsA.

Ein weiterer Vorteil dieser Messmethode besteht darin, dass die Schritte auf den numerischen Skalen in etwa gleich sind. Ein „Deckeneffekt“, wie man ihn von anderen Scores kennt, besteht hier nicht: beim Larsen-Score repräsentiert eine kleine Erosion (Grad 2) bereits 40% des maximal möglichen Scores, im Sharp-System entsprechen 4 kleine Erosionen bereits 80% des maximalen Scores. Da bei der Ratingen-Methode nicht die Anzahl der Erosionen, sondern die prozentual betroffene Oberfläche als Ganzes bewertet wird, kann die Progressionstendenz auch bei höhergradigen Destruktionen adäquat wiedergegeben werden. Aufgrund der globalen Beurteilung der zerstörten Gelenkoberfläche ergibt sich jedoch die Schwierigkeit, dass eine Differenzierung zwischen der Zunahme bestehender Läsionen und dem Auftreten neuer Läsionen nicht ohne weiteres möglich ist.

Eine allgemeine Einschränkung des Röntgenbildes als Messverfahren besteht darin, dass Veränderungen der Knochenstrukturen erst mit einer Zeitverzögerung von bis zu sechs Monaten dargestellt werden. Aufgrund dieser eingeschränkten Änderungssensitivität korreliert der Röntgenbefund nicht unbedingt mit der aktuellen Krankheitsaktivität des Patienten im Kontrollintervall [81].

Eine weitere Ungenauigkeit radiologischer Messmethoden besteht darin, dass Fehlstellungen des Gelenks zu Überlagerungen führen und somit eventuell vorhandene Usuren verdecken können. Weiterhin können Gelenkspaltverschmälerungen durch Fehlstellung des Gelenks bzw. unkorrekte Lagerung vorgetäuscht werden.

Andere bildgebende Verfahren wie das MRT existieren und haben zum Teil bessere Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik erosiver Veränderungen. Die vorliegenden Akten Daten aber beinhalten vorwiegend Röntgenverlaufskontrollen, so dass sich die Auswertung auf diese Bildgebungsmodalität beschränkte.

Nachfolgend sind zur Diskussion exemplarisch einige PsA-typische Phänomene dargestellt, die bei der radiologischen Auswertung des Patientenkollektivs erhoben wurden.



Abbildungen 16 und 17. Mutilationen mit Pencil-in-cup-Phänomen sowie Erosionen. Großzehengrund- und -endgelenke mit beidseits erheblichen Destruktionen mit Pencil-in-cup-Phänomen und Verkürzung der Zehenlängen. Deutliche Erosionen im PIP II, IV, V links sowie DIP III, IV, V links sowie PIP und DIP IV,V rechts (Röntgenbefund eines Studienteilnehmers, männlich, 62 Jahre).



Abbildung 18. Röntgenbild mit deutlichen proliferativen Veränderungen. Sichtbar sind vogelschwingenartige Ausziehungen an der Basis der Endphalanx als Ausdruck einer gesteigerter gelenknahen Proliferation. (Röntgenbefund eines Studienteilnehmers, männlich, 64 Jahre)

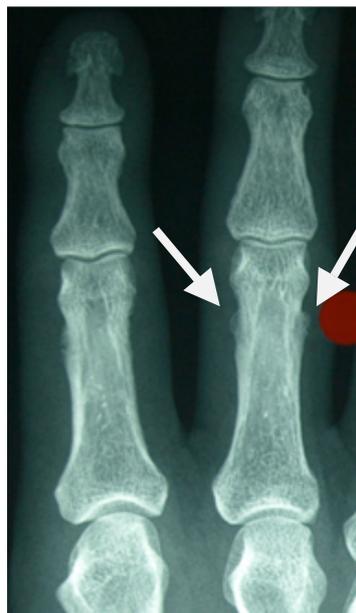


Abbildung 19. Verbreiterung der Kortikalis durch Periostlamellierung. Diametaphysäre periostale Proliferation als Folge einer Periostitis. (Röntgenbefund eines Studienteilnehmers, männlich, 60 Jahre)



Abbildungen 20 und 21. Mischbild erosiver und proliferativer Veränderungen.
 Es finden sich akroosteolytische Verkürzungen der Endphalangen in praktisch allen Positionen, sowie beidseits Mausohr-Formen der Endphalangen DV.
 (Röntgenbefund eines Studienteilnehmers, männlich, 58 Jahre)

6.3. Assoziation des Parameters „Anzahl geschwollener Gelenke“ mit dem radiologischen Verlauf

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass es eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Fortschreiten der radiologischen Gelenkzerstörung und der Zunahme der geschwollenen Gelenke gibt. 30,8% der Patienten, bei denen die Anzahl der geschwollenen Gelenke zugenommen hatte, zeigten eine Verschlechterung ihres Röntgenverlaufs: entweder waren neue Gelenkläsionen hinzugekommen oder bestehende Läsionen hatten sich verstärkt.

Unsere Ergebnisse unterstützen weitgehend die Resultate früherer Studien mit ähnlicher Fragestellung.

In einer Studie untersuchten Bond et al. (2007) die Entwicklung radiologischer und klinischer Gelenkschäden an 625 Patienten. Als klinische Risikofaktoren wurden u.a. einbezogen: die Krankheitsdauer der Arthritis, die Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke, die Gelenkbeweglichkeit, die BSG und die Stärke der Medikation. Sie fanden heraus, dass die Anzahl aktiv entzündlicher, insbesondere geschwollener Gelenke, stark assoziiert ist mit dem radiologischen Verlauf. Je höher die Anzahl der geschwollenen Gelenke, desto wahrscheinlicher war die Entstehung bzw. Verschlechterung radiologischer Läsionen. Weiterhin wurde eine (eher marginale) Assoziation beschrieben mit der initialen BSG sowie der Anzahl schmerzhafter Gelenke [78].

In einer ähnlichen Studie beschäftigten sich Siannis et al. (2006) mit der klinischen und radiologischen Detektion von arthritischen Gelenkschäden. Bei einem Vergleich der Sensitivität beider Detektionsmethoden stellte sich heraus, dass 81% der Gelenke zuerst radiologische Gelenkschäden zeigen, nur 19% manifestierten sich zuerst klinisch. Es zeigte sich, dass radiologische Gelenkschäden vor allem bei den Patienten im weiteren Verlauf auftraten, bei denen geschwollene Gelenke festgestellt worden waren [82]. Eine weitere Studie unter Queiro-Silva et al. untersuchte verschiedene klinische Risikofaktoren für die Entwicklung erosiver Verläufe. Zu Beginn hatte keiner der 71 PsA-Patienten radiologische Gelenkläsionen. Nach 10 Jahren zeigten 45% der Patienten erosive und/oder deformierende Schäden, davon hatten sich zu Anfang 56% mit einem polyartikulären Befallsmuster (> 5 geschwollene Gelenke) vorgestellt ($p=0,001$). Nur für diesen Risikofaktor konnte eine

Signifikanz als prognostischer Marker für die Entstehung späterer radiologischer Gelenkschäden nachgewiesen werden ($p=0,025$) [83]. Für das Outcome der Patienten scheint somit vor allem die Unterscheidung oligo- oder polyartikulärer Verlauf von Bedeutung zu sein. Bisher liegt nur eine einzige Studie vor, welche die Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenk als Prognosemarker für die Entwicklung radiologischer Gelenkschäden untersucht hat: Cresswell et al. kommen zu dem Ergebnis, dass beide Parameter, v.a. aber die geschwollenen Gelenke signifikante Prädiktoren für radiologische Gelenkläsionen sind [84].

Die vorliegende Untersuchung ist die erste Studie, die die Progredienz der Anzahl geschwollener Gelenke in definierten Beobachtungsintervallen mit einer Zunahme des radiologischen Verlaufs in Assoziation bringen kann. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass geschwollene Gelenke eine höhergradige inflammatorische Situation aufweisen. Damit kann die klinische Situation möglicherweise Rückschlüsse auf vermehrte Konzentrationen von inflammatorischen Zytokinen zulassen, die ihrerseits für arthritsbedingte Osteodestruktionen verantwortlich sind.

6.4. Unterschiede zwischen TNF-alpha-Blockern und DMARDs in der radiologischen Progression

Im Beobachtungszeitraum von 2004 bis 2009 entwickelten 20,8% der Patienten unter DMARDs einen progredienten Verlauf mit radiologisch nachweisbaren erosiven Gelenkschäden. Demgegenüber konnte bei keinem der untersuchten Patienten, die mit TNF-alpha-Blockern behandelt wurden, eine Verschlechterung des radiologischen Gelenkzustandes festgestellt werden: es konnten weder neue Gelenkläsionen noch eine Progredienz bestehender Läsionen gefunden werden.

Die Resultate unserer Arbeit spiegeln die bisherigen Forschungsergebnisse und klinischen Erfahrungen wider. In bisherigen Studien konnte für DMARDs kein wesentlicher Einfluss auf den radiologischen Verlauf nachgewiesen werden. So fanden Lane et al. (2003) heraus, dass 47% Patienten trotz klinischen (moderaten) Ansprechens auf DMARDs eine Progression radiologischer Gelenkschäden zeigen. Auch in anderen Studien konnte bisher keine Hemmung der radiologischen Progression unter DMARDs nachgewiesen werden [85-87].

Demgegenüber konnte in mehreren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien gezeigt werden, dass TNF-alpha-Inhibitoren vor struktureller Gelenkschädigung schützen. Es wurde beobachtet, dass eine Therapie mit Biologicals nicht nur zu einer signifikanten Reduktion der inflammatorischen Aktivität und Verbesserung des klinischen Bildes führt, sondern auch den radiologischen Outcome-Parameter der Patienten positiv beeinflusst.

Die nachfolgend angeführten aktuellen Studien belegen, dass Biologicals die radiologische Krankheitsprogression nicht nur vermindern, sondern auch aufhalten und bis zu einem bestimmten Grad rückgängig machen können, indem erosive Veränderungen im Röntgenbild „geglättet“ erscheinen.

In Studien zur Wirksamkeit von Etanercept zeigte die Evaluierung der Röntgenverläufe, dass die Progression der Erkrankung nicht nur verlangsamt, sondern sogar zum Stillstand gekommen war [88,89]. In einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden Multicenter-Studie (Mease et al. 2004) wurden 205 Patienten für 12 Monate randomisiert mit Etanercept oder Placebo behandelt. Nach 12 Monaten konnte in der Etanercept-Gruppe keine radiologische Progression nachgewiesen werden (mTSS: -0.3), während bei den Patienten unter Placebo eine Verschlechterung von +1.00 evaluiert wurde ($p=0.001$) [88]. Nach Ablauf der 12-monatigen blinden Studienphase konnte die Patienten in einer offenen Studienerweiterung mit Etanercept weiterbehandelt werden. Auch nach 2 Jahren konnte ein Sistieren der radiologischen Gelenkdestruktion nachgewiesen werden (mTSS -0.38 für Verum-Gruppe *versus* -0.22 für Patienten die im 2.Studienjahr auf Etanercept umgestellt worden waren).

Auch für Adalimumab, einem weiteren Vertreter der TNF-apha Blocker, konnte eine Hemmung der radiologischen Progression nachgewiesen werden. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (ADEPT-Studie) über 24 Wochen erhielten 313 Patienten jede 2.Woche entweder Adalimumab ($n=162$) oder Placebo ($n=151$). Die durchschnittliche Veränderung im Total Sharp-Score (mTSS) im Vergleich zu den Ausgangswerten betrug unter Adalimumab nach 24 Wochen - 0.2, verglichen mit +1.0 in der Placebo-Gruppe. Nach 48 Wochen betrug die durchschnittliche Veränderung im mTSS in der Adalimumab-Gruppe 0.1 und nach

144 Wochen 0.5. Diese Resultate zeigen, dass die radiologisch messbare Hemmung der Gelenkzerstörung unter Adalimumab auch in der 144. Woche weiter anhielt.

Patienten, die zunächst Placebo erhalten hatten und eine radiologische Gelenkzerstörung gezeigt hatten, wiesen unter der weiteren Behandlung mit Adalimumab nach 144 Wochen ebenfalls ein Anhalten der Gelenkzerstörung (Differenz mTSS =-0,1) auf [66].

Auch für Infliximab konnte in zwei Studien ein Sistieren der radiologischen Progression nachgewiesen werden. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 200 Patienten (IMPACT 2 Studie) wurde festgestellt, dass Patienten unter INX nach 24 Wochen eine signifikante Reduktion der radiologischen Progression aufzeigten (mTSS -0.7 +/- 2.53 für INX *versus* 0.82 +/- 2.62 für Placebo; $p < 0.001$). Auch nach 50 Wochen war es zu keiner weiteren radiologischen Progression gekommen [90].

6.5. Psoriasis vulgaris und Psoriasisarthritis

In unserer Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der radiologischen Progression und dem Verlauf der Psoriasis vulgaris gefunden werden. Auch in anderen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hautsymptomatik und dem Schweregrad der Arthritis festgestellt werden [93].

Einige Studien belegen jedoch, dass insbesondere die Nagel-Psoriasis häufig mit einer Arthritis vergesellschaftet ist [91-93]. Die vorliegende Untersuchung jedoch hat keine Daten zu unterschiedlichen Entitäten der Psoriasis vulgaris erhoben.

6.6. Humorale Entzündungszeichen bei Psoriasisarthritis

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Entzündungsparametern BSG und CRP und dem radiologischen Verlauf konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden. Auch in anderen Studien konnte keine Assoziation gefunden werden, wobei allerdings dem initialen BSG-Wert eine gewisse Bedeutung als Prognosefaktor für den weiteren Krankheitsverlauf zukommt. Bei Patienten mit niedrigen BSG-Werten bei Erstvorstellung scheint der weitere radiologische Verlauf günstiger zu sein [78].

6.7. Aussagekraft der Einschätzung der Krankheitsaktivität

Ähnlich wie in anderen Studien konnte auch in unserer Arbeit keine Assoziation zwischen dem radiologischen Verlauf und der globalen Einschätzung der rheumatischen Krankheitsaktivität gefunden werden [78]. Die durch den Patienten vorgenommene Evaluation des Allgemeinbefindens anhand der visuellen Analogskala erbrachte keine richtungsweisenden Ergebnisse im Hinblick auf eine mögliche Assoziation mit dem Schweregrad des radiologischen Verlaufs.

VII. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Schlussfolgerungen dieser Studie sind die folgenden:

1. Trotz des chronischen Krankheitsverlaufs der PsA hat sich als heutiges Therapieziel das Vermeiden jeglicher irreversibler radiologischer Progression etabliert. Die Begründung liegt in den potentiell schweren Verläufen, die die PsA unbehandelt in nicht seltenen Fällen nimmt. Um so wichtiger ist die genaue klinische Evaluation der Aktivität der PsA, um Patienten mit dem Risiko fortschreitender radiologisch messbarer Gelenkzerstörung frühzeitig effizient zu behandeln. Die Stratifikation unserer Patientenkohorte nach dem klinischem Parameter „Zunahme der Anzahl geschwollener Gelenke“ zeigte in 30% eine radiologische Progression, die ohne Zunahme nur in 6%. Dies deutet auf eine signifikante Assoziation zwischen dem radiologischen Gelenkverlauf und dem Parameter „Anzahl geschwollener Gelenke“ hin. Daraus ergibt sich für die Praxis die Empfehlung, insbesondere Patienten, die eine Zunahme der Anzahl geschwollener Gelenke im Verlauf zeigen, hinsichtlich radiologisch messbarer Gelenkzerstörung intensiver rheumatologisch zu betreuen.
2. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten unter TNF-alpha-Blockern weniger häufig eine radiologische Progression aufwiesen als Patienten, die lediglich eine DMARD-Therapie ohne TNF-alpha-Blocker erhalten hatten. Dies unterstützt die Beobachtungen aktueller Studien, dass TNF-alpha-Blocker im hemmenden Effekt auf die radiologische Progression den DMARDs überlegen sind. Insbesondere für Patienten mit aggressiven radiologischen Verläufen sollten daher TNF-alpha-Blocker als mögliche Therapieoption frühzeitig in Erwägung gezogen werden - unter Berücksichtigung aller Kontraindikationen und eventuellen Nebenwirkungen.

VIII. PERSPEKTIVEN

Aufgrund des retrospektiven bzw. prospektiv-nicht interventionellen Studiendesigns und der kleinen Fallzahl von 53 Patienten, ist die Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse durch prospektive, kontrollierte, interventionelle Studien sinnvoll, die neben dem konventionellen Röntgen auch für Frühveränderungen sensitivere diagnostische Verfahren wie das MRT zur Verlaufskontrolle bei PsA einsetzen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die Bestimmung von Zytokinspiegeln, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, wie z.B. RANK/RANKL, OPG, Sclerostin, DKK-1 im Hinblick auf eine Vorhersagbarkeit des radiologischen Verlaufs herangezogen werden können.

IX. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

1. Biondi OC, Scarpa R, Pucino A et al. (1989) Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 146:69-71.
2. Pitzalis C. (1998) Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link? *Br J Rheumatol* 37:480-3.
3. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML et al. (1987) Psoriatic arthritis – an analysis of 220 patients. *Q J Med* 62:127-41.
4. Torre Alonso JC, Rodriguez PA, Arribas Castrillo JM et al. (1991) Psoriatic arthritis : a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 30:245-50.
5. Gladman DD, Antoni C, Mease PJ et al. (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2):ii14-ii17.
6. Shbeed M, Uramoto KM, Gibson LE et al. (2000) The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatology* 27: 1247-50.
7. Taylor WJ. (2002) Epidemiology of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*; 14(2):98-103.
8. Abu-Shakra M, Gladman DD. (1994) Aetiopathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheumatol Rev* 3:1.
9. Rahman P, Inman RD, El-Gabalawy H et al. (2010) Pathophysiology and Pathogenesis of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Commonalities and Differences. *Journal of Rheumatology* 37:11-26.
10. Panayi G. (1994) Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8:419-27.
11. Veale DJ, Barnes L, Rogers S et al. (1994) Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 53:450-4.
12. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D et al. (1998) Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 25:1544–52.

13. Danning CL, Illei GG, Hitchon C et al. (2000) Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 43:1244-56.
14. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al. (2003) Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *Rheumatol* 30:260–8.
15. Panayi GS. (1994) Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8:419-27.
16. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D et al. (1994) Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 96(1):146-151.
17. Partsch G, Steiner G, Leeb BF et al. (1997) Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 24:518-23.
18. Saklatvala J. (1986) Tumor necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 322:547-9.
19. Yu X, Huang Y, Collin-Osdoby P et al. (2004) CCR1 Chemokines Promote the Chemotactic Recruitment, RANKL Development, and Motility of Osteoclasts and Are Induced by Inflammatory Cytokines in Osteoblasts. *J Bone Miner Res* 19:2065–77.
20. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P et al. (2003) Mechanisms of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 111:821–31.
21. Yu X, Huang Y, Collin-Osdoby P et al. (2004) CCR1 Chemokines Promote the Chemotactic Recruitment, RANKL Development, and Motility of Osteoclasts and Are Induced by Inflammatory Cytokines in Osteoblasts. *J Bone Miner Res* 19:2065–77.
22. Fantuzzi F, Del Giglio M, Gisondi P et al. (2008) Targeting tumor necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 12(9):1085-96.
23. Traupe H. (1995) The puzzling genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 13:99-103.
24. Bhalerao J, Bowcock AM. (1998) The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 7:1537-45.

25. Bowcock AM, Cookson WO. (2004) The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 13:R43-55.
26. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R et al. (1994) Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 264:1141-5.
27. Matthews D, Fry L, Powels A, et al. (1996) Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet* 13:231-3.
28. Gladman DD, Anhorn KAB, Schachter RK et al. (1986) HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 13:586-92.
29. Espinoza LR. (1985) Psoriatic arthritis: further epidemiologic and genetic consideration. In: *Psoriatic arthritis*, Grune & Stratton, Orlando Florida 1985:9-32.
30. Sakkas LI, Loqueman N, Bird H et al. (1990) HLA class II and T cell receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis and psoriasis. *J Rheumatol* 17:1487-90.
31. Eastmon CJ. (1994) Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol* 8:263-76.
32. Vasey FB. (1985) Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. In *Psoriatic arthritis*, Grune & Stratton, Orlando Florida 45-57.
33. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA et al. (1982) Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 9:719-22.
34. Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, Troye-Blomberg M et al. (1997) Circulating T cells of patients with active psoriasis respond to streptococcal M-peptides sharing sequences with human epidermal keratins. *Scand J Immunol* 45(6):688-697.
35. Thomssen H, Hoffmann B, Schank M et al. (2000) There is no disease-specific role for streptococci-responsive synovial T lymphocytes in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 188(4):203-207.
36. Sandorfi N, Freundlich B. (1997) Psoriatic and seronegative inflammatory arthropathy associated with a traumatic onset: 4 cases and a review of the literature. *J Rheumatol* 24(1):187-192.

37. Hein E. (2000) Klinisches Bild und Laborbefunde bei der Arthritis psoriatica. *Akt Rheumatol* 25:119-122.
38. Jones SM, Armas JB, Cohen MG et al. (1994) Psoriatic arthritis: Outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 33:834-9.
39. Kane D, Stafford L, Bresnihan B et al. (2003) A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 42:1460-8.
40. Schacherl M, Schilling F. (1967) Röntgenbefunde an den Gliedmassengelenken bei Polyarthritis psoriatica. *Z Rheumaforsch* 26:442.
41. Dihlmann W. (1971) Zur Differentialdiagnose der Gelenkerkrankungen bei Psoriatikern. *Dtsch Med Wschr* 96:557.
42. Schacherl M. (1984) Radiologisches Bild der Arthritis psoriatica. In: *Arthritis und Spondylitis psoriatica*, Steinkopff, Darmstadt pp 151-167.
43. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. (2003) Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 42:778-83.
44. Hein G, Herrmann D, Vogelsang H. (1991) Nachweis von Immunphänomenen bei der Arthritis psoriatica und ihre mögliche pathogenetische Bedeutung. *Akt Rheumatol* 16:44-47.
45. Rahman P, Nguyen E, Cheung C et al. (2001) Comparison of radiological severity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28:1041-4.
46. Miehle W, Fehr K, Plattenkircher M, Tillmann K (2000) *Rheumatologie in Praxis und Klinik*. In: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp 680-700.
47. Wright V. (1956) Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 15:348-356.
48. Rau R, Wassenberg S, Backhaus M et al. (2004) Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* Vol 64(7):473-487.
49. Hahn K, Thiers G, Eissner D. (1980) Bone scintigraphy in psoriasis. *Nuklearmedizin* 19(4):178-186.
50. Holzmann H, Krause BJ, Kaltwasser JP et al. (1996) Psoriatic osteoarthropathy and bone scintigraphy. *Hautarzt* 47(6):427-431.

51. Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL. (1992) Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha: lack of regulation by 17 betaestradiol. *Endocrinology* 130(5):2528-34.
52. Galadari H, Fuchs B, Lebwohl M. (2003) Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis. *Int J Dermatol* 42:231-7.
53. Hohler T, Marker-Hermann E. (2001) Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics, and the role of T cells. *Curr Opin Rheumatol* 13:273-9.
54. Pringle F. (1999) A multidisciplinary approach to psoriatic arthropathy. *Community Nurse* 5:21-2.
55. Jones G, Crotty M, Brooks P. (2000) Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD000212.
56. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D et al. (2004) Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebocontrolled clinical trial. *Arthritis Rheum* 50: 1939–50.
57. Mahrle G, Schulze HJ, Bräutigam M et al. (1996) Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 135:752–7.
58. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F et al. (1997) Therapy with cyclosporine in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 27(1):36-43.
59. Braun J, Sieper J. (2003) Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis. *Biodrugs* 17:187-99.
60. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I et al. (2003) Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 49:541-5.
61. Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C et al. (2001) Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 144:587-9.
62. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. (2000) Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 59:428-33.

63. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB et al. (2004) Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 63:769-73.
64. Mease P, Goffe BS, Metz J, et al. (2000) Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 356:385-90.
65. Mease P, Kivitz A, Burch F et al. (2001) Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept: results of a phase 3 multicenter clinical trial (abstract). *Arthritis Rheum* 44(suppl 9):S90.
66. Mease PJ, Sharp JI, Ory P et al. (2005) Adalimumab Treatment Effects on Radiographic Progression of Joint Disease in Patients with Psoriatic Arthritis: Results from ADEPT. *Ann Rheum Dis* 64(SIII):320.
67. Wright V. (1956) Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 15:348-356.
68. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54:2665–73.
69. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. (1993) The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36:729-40.
70. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B et al. (2011) Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 70:272-277.
71. Gladman DD. (1994) Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8:379-94.
72. Gladman DD, Brockbank J. (2000) Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 9: 1511-22.
73. Gladman DD. (2005) Disability and quality of life considerations. *Psoriatic arthritis. Psoriasis and psoriatic arthritis: an integral approach – Gordon GB, Ruderman E, eds. Springer* 118-23.
74. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT et al. (2001) Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 45:151-8.
75. Sokoll KB, Helliwell PS. (2001) Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 28:1842-6.

76. Wong K, Gladman DD, Husted J et al. (1997) Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 40:1868-72.
77. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD et al. (2005) Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl II):ii49-ii54.
78. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT et al. (2007) Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 66:370-376.
79. Van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S et al. (2005) Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis* 64 (Suppl II):ii61-ii64.
80. Rau R, Wassenberg S, Backhaus M et al. (2006) Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Bildgebung bei der Psoriasisarthritis. *Z Rheumatol* 65:159-167.
81. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. (1999) Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 42:1080-6.
82. F Siannis, V T Farewell, R J Cook et al. (2006) Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:478–481.
83. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T et al. (2003) A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:68-70.
84. Cresswell L, Chandran V, Farewell VT et al. (2011) Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 70:305-308.
85. Nash P, Clegg DO. (2005) Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl):ii74-7.
86. Gladman DD. (2005) Traditional and newer therapeutic options for psoriatic arthritis: Evidence-based review. *Drugs* 65:1223-1238.
87. Mease PJ. (2005) Psoriatic arthritis therapy advances. *Curr Opin Rheumatol* 17:426-432.
88. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX et al. (2004) Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis: Safety, Efficacy, and Effect on Disease Progression. *Arthritis Rheum* 50:2264-72.

89. Ory P, Sharp J, Salonen D et al. (2002) Etanercept inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 46:S196.
90. Antoni CE, Kavanaugh A, Gladman D et al. (2006) The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): Results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 65:1038-43.
91. Jones SM, Armas JB, Cohen MG et al. (1994) Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 33:834-9.
92. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL et al. (2004) Extended report: nail disease in psoriatic arthritis – clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 43:790-4.
93. Floranne CW, Murat I, Cynthia S et al. (2008) Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. The Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, Minnesota.

X. ANHANG

Publikationen

1. Simon P, Pfoehler C, Bergner R, Schreiber M, Pfreunds Schuh M, Assmann G. Swollen joint count in psoriatic arthritis is associated with progressive radiological damage in hands and feet. Clin Exp Rheumatol 2012 Jan-Feb;30(1):45-50. Epub 2012 Mar 6.
2. Assmann G, Simon P. SAPHO syndrome – are microbes involved? Best Pract Res Clin Rheumatol 2011 Jun;25(3):423-34.
3. Assmann G, Pfoehler C, Simon P, Pfreunds Schuh M, Tilgen W, Wiczorek S. Genetic variations in the genes encoding RANK, RANKL and OPG in patients with psoriasis and psoriatic Arthritis - a case control study. J Dermatol 2010

Kongressbeiträge

1. Simon P, Pfoehler C, Tilgen W, Pfreunds Schuh M, Assmann G. Swollen joint count and DMARD-therapy as possible risk factors for radiological damage in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;67 (Suppl II) [abstractAB0474]
2. Simon P, Pfoehler C, Tilgen W, Pfreunds Schuh M, Assmann G. Swollen joint count in psoriatic arthritis patients associated with progressive radiological damage. Z Rheumatol 2009 [DGRh 2009-abstract]

3. Assmann G, Zaks M, Preuss D, Simon P, Pfreundschuh M, Thurner L. Psoriatic arthritis is seronegative against full-length human ferritin heavy chain antibodies.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich unterstützt und das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Michael Pfreundschuh, dem Ärztlichen Direktor des hämato-onkologischen Institutes der Universitätsklinik des Saarlandes, für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Einen ganz besonderen Dank schulde ich Herrn PD Dr. med. Gunter Aßmann, für die Überlassung der Aufgabenstellung und Einführung in dieses sehr interessante Thema. Ich danke ihm herzlich für seine engagierte, freundliche und zuverlässige Betreuung sowie seine stetige, rasche Rückmeldung und Diskussionsbereitschaft bei allen Fragestellungen.

Ein grosser Dank ist auch an die radiologische Abteilung, an Herrn Prof. Dr. med. Arno Bücken und Herrn Dr. med. Martin Schreiber gerichtet für Ihre Anleitung und Unterstützung bei der Auswertung der Röntgenbilder.

Ein grosser Dank ist auch an Herrn PD Dr. med. Raoul Bergner, Oberarzt am Stadtklinikum Ludwigshafen, gerichtet für seine freundliche und schnelle Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung weiterer wertvoller Daten für diese Studie.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau PD Dr. med. Claudia Pföhler für die Bereitstellung der dermatologischen Daten.

Frau Dr. dipl.-math. Mei Fang Ong danke ich für die Beratung in statistischen Fragen.

Ganz besonders aber danke ich meiner Familie, meinen Eltern und meinem Bruder, für ihre geduldige und ermutigende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie während meines gesamten Studiums.

Lebenslauf

Simon Pierre Bernard René

geboren am 23.12.1985 in Ettelbrück, Luxemburg

Schulbildung:

1991 – 1997	École primaire de Troisvierges
1998 – 2005	Lycée du Nord Wiltz
Juni 2005	Abitur

Medizinische Ausbildung:

ab 10/2005	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
09/2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

03/2008	Abteilung für Innere Medizin, Hôpital Saint-Louis in Ettelbrück
08/2008	Abteilung für Anästhesiologie, Hôpital Saint-Louis in Ettelbrück
03/2009	Ambulanz Hämatologie/Onkologie/Rheumatologie, Universität des Saarlandes
09/2009	Gynäkologie und Geburtshilfe, Praxis Dr Ledesch & Dr Müller, Ettelbrück

Promotion:

2013

Dissertation bei Prof. Michael Pfreundschuh,
Abteilung Hämatologie, Onkologie und
Rheumatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes