



INSIGHT IMMUNOLOGY

We share essential expertise.

CME-MODUL I

Psoriasis-Arthritis (PsA): Grundlagen, Teil 2

Inhalte dieses Lernmoduls sind:

■ Pathogenese	2
■ Hypothesen	2
■ Genetische Komponenten der PsA und HLA-System	3
■ Immunologische Faktoren	4
■ Rolle von cAMP und PDE4	6
■ TNF-alpha und Angiogenese	6
■ Umweltfaktoren	7
■ GRAPPA	8
■ Anhang als "Service"	9
■ Literatur	11
■ CME-Testfragen	12
■ Impressum	14

Partner: Dieses CME-Modul wird zweckneutral unterstützt von *Celgene Deutschland / InSight Immunology*.

Pathogenese

Die PsA wird der Gruppe der seronegativen Spondylarthritiden zugeordnet [15]. Sie scheint bevorzugt bei genetisch dafür prädisponierten Personen aufzutreten, bei denen es dann durch eine gestörte Immunantwort zur Infiltration von Immunzellen kommt. Wie bereits erwähnt sind die einzelnen Ursachen der Psoriasis-Arthritis (PsA) noch weitgehend unklar, auch, wenn es neue Erkenntnisse in einigen Teilbereichen gibt. Betrachtet man jedoch die vielfältigen Erscheinungsformen und die individuell unterschiedliche Ausprägung der PsA, liegt nahe, dass verschiedene Mechanismen die Erkrankung beeinflussen. Diese multifaktoriellen Aspekte umfassen neben Umweltfaktoren wie Verletzungen, bestimmten Infektionserkrankungen, Medikamenten, Alkohol und Stress auch genetische Komponenten und Faktoren des spezifischen Immunsystems.

Hypothesen

Generell gibt es **zwei Hypothesen zur Pathogenese** der PsA. Diese werden zunächst stichpunktartig kurz erläutert [16]. Beide Hypothesen schliessen sich nicht komplett aus, ihre Vorstellungen über den Beginn einer PsA sind jedoch unterschiedlich.

I. Klassische Autoimmunhypothese

Bevor die „klassische Autoimmunhypothese“ als solche erklärt wird, werden hier zunächst einige Faktoren aufgelistet, die zur Entstehung dieser Hypothese führten [16]:

- Anfälligkeiten für die Entwicklung einer PsA stehen im Zusammenhang mit Genen des MHC-Komplex (siehe unten).
- CD8⁺ T-Zellen dominieren in der Synovialflüssigkeit von PsA-Patienten.
- CD8⁺ T-Zellen aus Synovialflüssigkeit und -gewebe von PsA-Patienten expandieren. Nach Methotrexatbehandlung reduziert sich die Anzahl der nicht-spezifischen T-Zellen in PsA-Patienten.
- Die Beobachtung, dass bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung kutane Psoriasis und PsA häufiger auftreten und sich unter CD4⁺ T-Zelldepletion verschlechtern (Psoriasis und PsA), lässt vermuten, dass persistierende Memory-Effektor CD8⁺ T-Zellen für den Krankheitsverlauf verantwortlich sind und nicht – wie bei der rheumatoiden Arthritis – CD4⁺ Zellen.
- Erstmals hat sich eine PsA nach syngener Knochenmarkstransplantation von einem Spender mit kutaner Psoriasis entwickelt.
- Patienten sprechen auf Therapien an, die auf aktivierte T-Zellen gerichtet sind (z. B. Ciclosporin).

Bei diesen Punkten vorausgesetzt ist die Hypothese, dass MHC-Moleküle, kodiert durch bestimmte HLA-Klasse 1 Allele, eigene Peptide, die ihren Ursprung aus Proteinen der enthesialen und synovialen Bereiche haben, binden. CD8⁺ T-Zellklone, spezifisch für diese eigenen Peptid-MHC-Komplexe, werden „fälschlicherweise“ aktiviert, möglicherweise durch dendritische Zellen. Dieser aktivierte Status wird durch kontinuierliche Zuführung von eigenen Peptiden aufrechterhalten. Für diese Hypothese spricht der Nachweis von klonal expandierten T-Zellen in Synovialflüssigkeit und -gewebe von PsA-Patienten. Allerdings konnte bisher kein Antigen nachgewiesen werden, das in allen Fällen gemeinsam für die klonale Expansion verantwortlich ist.

Andere Komponenten des Immunsystems haben ebenfalls eine aktive Effektorrolle in der Pathogenese

der PsA: Expression von MICA (MHC class I chain related A) und Interleukin (IL)-15 können durch CD8+ Effektor T-Zellen zur Autoimmunität führen. Vermutlich geschieht dies durch die Fähigkeit von IL-15, die Expression von „natural killer group 2 member NKG2D“ zu steuern. Auf diese Aspekte wird hier jedoch nicht weiter eingegangen. Näheres hierzu findet sich in weiterführender Literatur [16 und Referenzen darin].

II. Hypothese: PsA beginnt mit einer Enthesitis mit Mikrotrauma, die dann Immunreaktionen auslösen [16].

Die Enthesitis, also die Entzündung am Übergang von Sehnen auf den Knochen, ist ein prominentes klinisches Symptom, das bei bis zu 38 % der PsA-Patienten auftritt. Die Hypothese, dass eine PsA eine Erkrankung mit Ursprung in einer Enthesitis ist, existiert seit 1998 [16].

Gründe, die für diese Hypothese sprechen:

- Anatomische Studien konnten zeigen, dass Enthesitiden fortlaufend (kontinuierlich) zur Gelenkstruktur verlaufen und auch ins Nagelbett übergehen können. Dies ist ein Hinweis, der diese Hypothese mit den Charakteristika der PsA, Synovitis und Nagelveränderungen, verbindet. Umgekehrt kann u. U. die Erkrankung vom Nagel zum Gelenk mit Entese übergehen.
- Studien mit Magnetresonanzaufnahmen in PsA-Patienten konnten zeigen, dass Knochenmarksödeme an Stellen mit Verbindung zu Enthesitiden zu finden sind. Dies führt zu der Hypothese, dass Mikrotraumata an Stellen mit Enthesitis in genetisch dafür prädisponierten Personen zur Entzündung führen (erkennbar durch das Knochenmarködem), die sich dann sekundär zum Synovium oder den Nägeln ausbreitet.
- In immunhistologischen Studien konnte gezeigt werden, dass CD 68+ Makrophagen und CD8+ T-Zell-infiltrationen an enthesialen Entzündungsstellen gefunden werden.

Genetische Komponenten der PsA und HLA-System

Untersuchungen von PsA-Patienten und Kontrollgruppen haben einen komplexen Zusammenhang zwischen dem humanen Leukozytenantigen-System (HLA-System), also HLA-Klasse I und II-Allelen und der Psoriasis-Arthritis gezeigt. Ähnlich wie bei der Psoriasis alleine besteht ein Zusammenhang zwischen der Psoriasis-Arthritis und HLA B13, B17, B57, DR7, B38, B39 und Cw6. Im Gegensatz dazu gibt es jedoch auch Allele, die in Zusammenhang mit einer PsA stehen, nicht aber mit einer Psoriasis. Zu ihnen gehören HLA B27 und B7. Dabei deutet ein positiver Nachweis von HLA B27 auf einen spinalen Befall hin, ein Endgelenksbefall ist aber auch möglich [15, 16].

Ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis ist HLA-DR4 mit dem peripher symmetrischen Befall assoziiert.

Einige Experten heben vor allem den genetischen Zusammenhang zwischen Psoriasis-Arthritis und HLA-Cw*0602, IL-23R und IL-12B hervor [18, 19].

In einer Studie mit 282 PsA-Patienten und entsprechenden Kontrollen konnte gezeigt werden, dass Genotypen von PsA-Patienten verschieden sind, einige Haplotypen jedoch bei PsA-Patienten signifikant erhöht auftreten [16]. Diese waren:

- HLA-B*08
- HLA-C*06:02
- HLA-B*27
- HLA-B*38 und
- HLA-B*39.

Die Studie zeigte außerdem, dass **verschiedene Allele und verschiedene Haplotypen zu unterschiedlichen phänotypischen Auswirkungen** der Erkrankung führen. Beispiele hierfür sind:

- Der Haplotyp B*27:05-C*01:02 und die beiden hierfür konstituierenden Allele B*27:05 und C*01:02 sind assoziiert mit der Entwicklung einer klinisch nachweisbaren Enthesitis.
- B*08:01 steht im Zusammenhang mit einem synovial-basierendem Phänotyp.
- Sowohl B*27:05 als auch B*08:01 ist verknüpft mit einer Daktylitis. Zusammen mit dem zuvor erwähnten Beispiel deutet dies darauf hin, dass ein synovial-basierender Prozess auch zu einem Daktylitis-Phänotyp führen kann.

Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass verschiedene Haplotypen unterschiedlich zur Anfälligkeit für eine PsA beitragen und sich oft additiv auf das Ausmaß der verschiedenen Merkmale, die den Phänotyp der PsA ausmachen, auswirken. Nach heutigem Wissenstand ist es jedoch nicht möglich, den exakten molekularen Mechanismus einem bestimmten klinischen Phänotyp zuzuordnen.

Die Autoren der Studie unterstreichen jedoch, dass die Ergebnisse in unterschiedlichen ethnischen Gruppen validiert werden müssen. Interessant ist jedoch, dass die neueren genetischen Erkenntnisse konsistent sind mit den klinischen Beobachtungen von Moll und Wright (s. o.) [16].

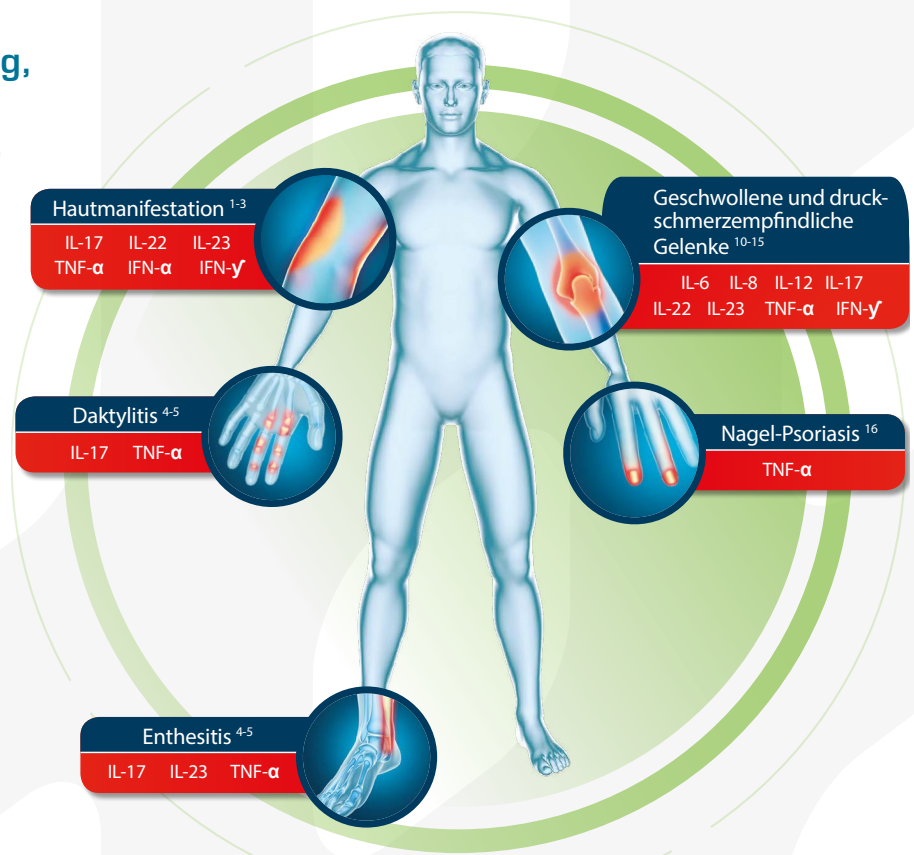
Immunologische Faktoren

Bei PsA-Patienten konnte eine gesteigerte humorale und zelluläre Immunlage nachgewiesen werden. In Abhängigkeit der Krankheitsaktivität sind Serum-IgG und IgA erhöht und zirkulierende Immunkomplexe können nachgewiesen werden. Die Synovia enthält vermehrt IgG- und IgA-produzierende Plasmazellen. Eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Psoriasis-Arthritis stellen die aktivierten Zellen und die Dysbalance zwischen proinflammatorischen und anti-inflammatorischen Zytokinen dar. Die von aktivierten T-Zellen produzierten Zytokine stimulieren in vitro die Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten und synovialen Fibroblasten [20]. Experten gehen davon aus, dass infiltrierende Zellen (wie aktivierte T-Zellen und Makrophagen) zum einen den Entzündungsprozess in den Gelenken unterstützen zum anderen auch die Psoriasis der Haut auslösen [18]. Inflammatorische Zytokine, IFN-gamma und TNF-alpha treten gehäuft im Synovium auf [18]. Sie beeinflussen das Krankheitsgeschehen. Insbesondere wird eine Beteiligung von IL-22 und der IL-23/Th17-Achse mit der PsA in Zusammenhang gebracht [18, 21].

Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild und unterschiedliche Zytokinmuster

Verschiedene Risikogene für die Entstehung einer PsA wurden im Abschnitt „Genetische Komponenten der PsA und HLA-System“ erläutert. Dabei wurde ausgeführt, dass verschiedene Haplotypen unterschiedlich zur Anfälligkeit für eine PsA beitragen und sich oft additiv auf das Ausmaß der verschiedenen Merkmale, die den Phänotyp der PsA ausmachen, auswirken. Dies wird deutlich, wenn man das Zytokinmuster der einzelnen Krankheitsbilder betrachtet (Abb 2).

Die Psoriasis-Arthritis ist eine komplexe Erkrankung, die sich in einer Vielzahl von Manifestationen äußert.



1. Lee, E. et al.: J. Exp. Med. 2004; 199(1):c 125 – 130; 2. Lowes, M. et al.: J. Invest. Dermatol. 2008; 128: 1207 – 1211; 3. Yao, Y. et al.: PLoS One 2008; 3: e2737; 4. Siegel, E. et al.: Curr. Opin. Rheumatol. 2015; 27: 111 – 117; 5. Ebihara, S. et al.: Autoimmunity 2014; 29:1 – 8; 6. Yamamoto, M. et al.: J. Invest. Dermatol. 2015; 135: 445 – 453; 7. Lories, R. et al.: J. Clin. Invest. 2005; 115: 1571 – 1579; 8. Ruutu et al.: Arthritis Rheum. 2012; 64(7): 2211 – 2222; 9. Sherlock, J. et al.: Nat. Med. 2012; 18: 1069 – 1077; 10. Van Kuijk, A. & Tak, P.: Curr. Rheumatol. Rep. 2011; 13: 353 – 359; 11. Ritchlin, G. et al.: J. Rheumatol. 1996; 25(8): 1544 – 1552; 12. Menan, B. et al.: Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 1272 – 1281; 13. Celis, R. et al.: Arthritis Res. Ther. 2012; 14: R93; 14. Spadaro, A. et al.: Ann. Rheum. Dis. 2002; 6: 174 – 176; 15. Molteni, S. & Reali, E.: Psoriasis: Targets and Therapy 2012; 2: 55 – 66; 16. Kyriakou, A. et al.: Sci. World J. 2014; Article ID 508178.

Abb 2: Die Psoriasis-Arthritis ist eine komplexe Erkrankung, die sich in einer Vielzahl von Manifestationen äußert (Quelle Celgene).

Rolle von cAMP und PDE4

cAMP und cGMP sind intrazelluläre „secondary messengers“. Sie übertragen extrazelluläre Signale in intrazelluläre. Dadurch kontrollieren sie die Genexpression, ermöglichen der Zelle, mit ihrer Umgebung zu interagieren und regulieren physiologische Prozesse wie Entzündungsreaktionen. In der Anwesenheit von inflammatorischen extrazellulären Signalen binden G-Protein gekoppelte Rezeptoren eine Vielzahl von Liganden (wie Leukotriene, Prostaglandine, Chemokine und Histamine) und aktivieren die Adenylylcyclase, welche zu einer erhöhten Produktion von cAMP führt. cAMP wiederum interagiert mit Effektorproteinen wie Proteinkinase A (PKA) und Epac (exchange proteins activated by cAMP). PKA-Aktivierung führt u. a. zur Phosphorylierung von CREB (cAMP responsive element binding protein) und ATF-1 (activating transcription factor-1) und hemmt die Aktivität anderer Promotoren wie NF-kappa B. Die Effekte an CREB, ATF-1 und NF-kappa B führen zu einer verminderten mRNA Expression von inflammatorischen Zytokinen und anderen inflammatorischen Mediatoren wie auch zu einer erhöhten Expression von anti-inflammatorischen Signalen. Auf diese Art und Weise unterstützt das cAMP-Signaling die immunologische Homöostase durch modulierende Produktion von pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren.

Ist die intrazelluläre cAMP-Konzentration hoch, werden inflammatorische Signale gedämpft, ist sie niedrig, erhöht sich die Expression inflammatorischer Mediatoren. Damit kommt cAMP eine Schlüsselrolle in der Kaskade der Immunabwehr bei PsA zu.

Der intrazelluläre cAMP-Spiegel wird von Adenylylcyclase und zyklischen Nukleotid-Phosphodiesterasen (PDEs) kontrolliert: Adenylylcyclase fördert die Bildung von cAMP, PDEs bauen cAMP durch enzymatische Hydrolyse ab. PDE4 wird generell in Keratinozyten sowie Zellen des vaskulären Endothels und Synovium exprimiert. Sie ist cAMP-spezifisch und ist die dominante PDE bei Entzündungszellen. Wird PDE4 gehemmt, erhöht sich der intrazelluläre cAMP-Spiegel. Dies führt zu einem Herunterregulieren einer inflammatorischen Antwort durch verminderte Expression von TNF-alpha, Interleukin (IL) -23 und anderen proinflammatorischen Zytokinen. Gleichzeitig kommt es zu einem erhöhten Spiegel von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10 [22] (siehe auch: Wirkweise Apremilast, Modul 2).

TNF-alpha und Angiogenese

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer PsA ist das Vorhandensein bestimmter Varianten des TNF-A-Gens, woraus eine erhöhte TNF-alpha-Expression resultiert [20]. TNF-alpha ist ein proinflammatorisches Zytokin, das bei vielen Entzündungsprozessen eine dominante Rolle spielt. Es wird von aktivierten T-Zellen, dendritischen Zellen, Monozyten, Keratinozyten und anderen Zellen gebildet und bindet über TNF-alpha-Rezeptor I oder II an Zielzellen. Es bewirkt eine Aufregulierung von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und eine Stimulation von Makrophagen. TNF-alpha kann Apoptose, Zellproliferation und Zelldifferenzierung anregen. Zudem führt es zu einer erhöhten Produktion weiterer Zytokine. TNF-alpha löst direkt und durch Freisetzung von IL-1 und -6 systemische Entzündungsreaktionen aus. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wird vermutet, dass persistierende Infektionsantigene und/oder Autoantigene die Entzündung kontinuierlich unterhalten. Permanent aktivierte T-Zellen stimulieren in Makrophagen die Synthese von TNF-alpha und IL-1. Tatsächlich produzieren isolierte T-Zellen und Makrophagen von PsA-Patienten vermehrt TNF-alpha im Vergleich zu denjenigen Zellen einer gesunden Kontrollgruppe [15]. In Haut und Gelenken bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis korreliert der TNF-alpha-Spiegel in Haut und Gelenken mit der Krankheitsaktivität [15]. Die Wirkungen von TNF-alpha sind nachfolgend in Abb. 3 dargestellt.

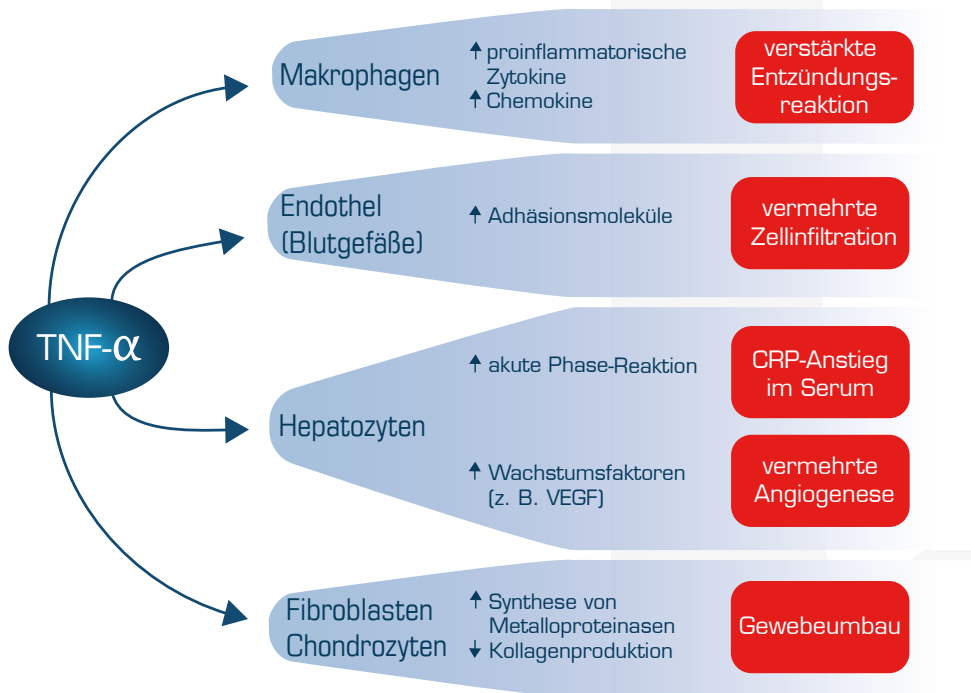


Abb. 3: „Wirkungen von TNF-alpha“ (mod. n. [15])

Ein weiterer Faktor in der Krankheitsentwicklung ist die Angiogenese und die damit verbundenen Veränderungen in der Vaskularisierung der entzündeten Gewebe. In der Untersuchung der Gefäßmorphologie in der Synovialmembran von PsA-Patienten konnten Moleküle nachgewiesen werden, die für die Veränderungen in der endothelialen Funktion und für die Proliferation verantwortlich sind [15]. Generell wird davon ausgegangen, dass TNF-alpha und IL-1 die Produktion von VEGF und anderen Faktoren für die Angiogenese hochregulieren [23]. Wie bereits zuvor erwähnt, spielen auch IL-17/TH17 und IL-23 bei der Pathogenese der PsA eine Rolle. Die bei der Enthesitis beispielsweise angesiedelten T-Zellen können über IL-23 stimuliert werden und sezernieren IL-17 und IL-22. IL-22 beeinflusst IL-6. Dies führt einerseits zur Entzündungsreaktion, andererseits aktiviert es Osteoblasten und führt zur Knochenproliferation. IL-17 beeinflusst nachgeordnet TNF und einige Zytokine. Dies führt ebenfalls zur Entzündungsreaktion und zur Knochenerosion.

Umweltfaktoren

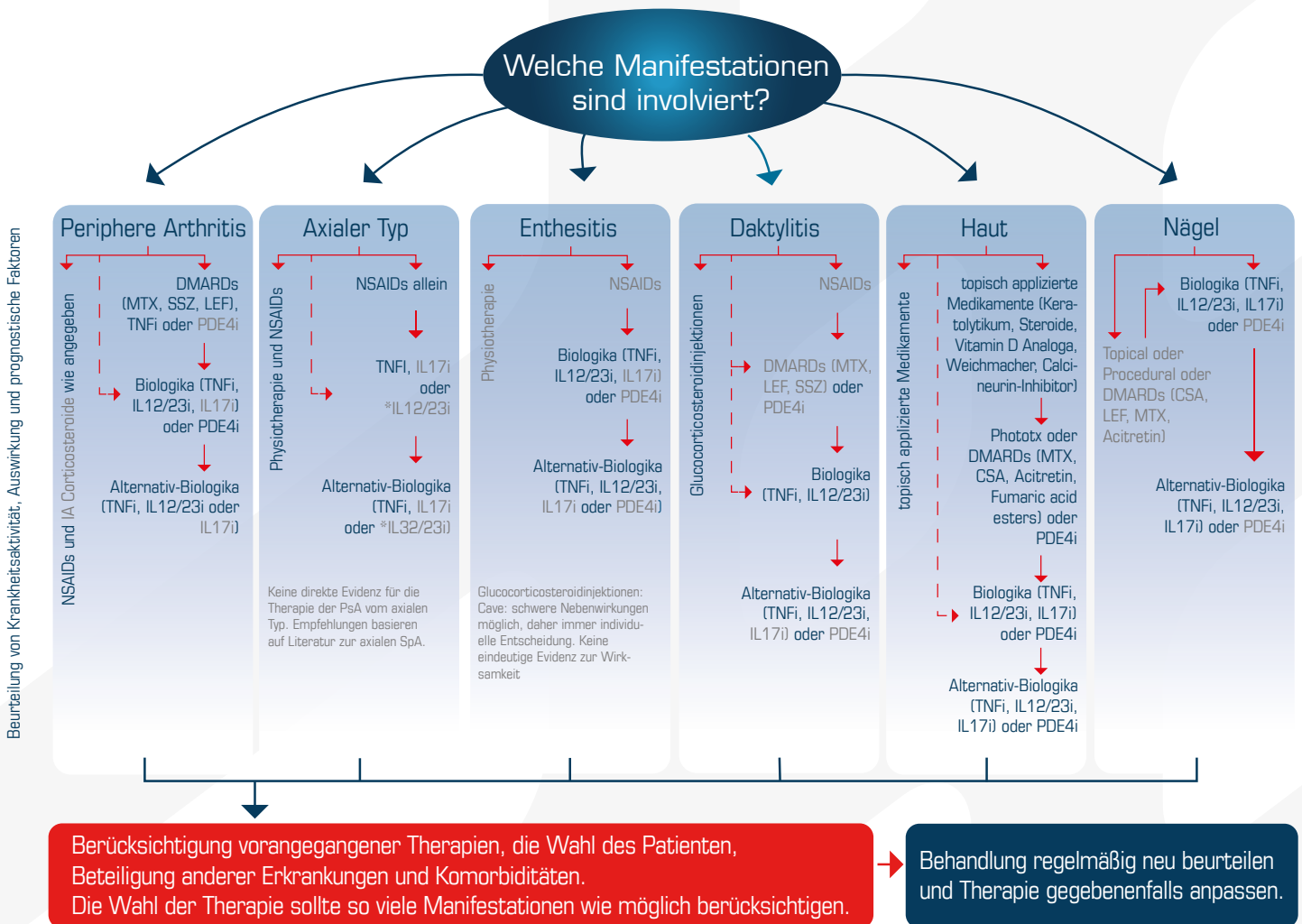
Virale und bakterielle Faktoren können als Triggerfaktoren bei der Entstehung einer Psoriasis-Arthritis wirken. Umweltfaktoren, die außerdem eine PsA-Erkrankung begünstigen, sind [19]:

- Streptokokken-Pharyngitis,
- Stress,
- geringe Luftfeuchtigkeit,
- Drogen,
- HIV-Infektion,
- Trauma,
- Rauchen und
- Adipositas.

GRAPPA

Die Tabelle 3 (**GRAPPA** = Group for Resesearch and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis treatment schema for active psoriatic arthritis) zeigt in der Übersicht sowohl die **Manifestationsformen** der Psoriasis als auch die **Behandlungsoptionen** in der Übersicht. Im Modul II wird dieser Aspekt aufgegriffen. In GRAPPA sind alle bisherigen, zur Verfügung stehenden Medikamente aufgeführt, auch diejenigen, die bisher „**off label**“ verwendet werden. Da weitere Zulassungen zu erwarten sind, unterliegen GRAPPA und EULAR eventuell nötiger Anpassungen.

In Modul II wird auch auf den **Unterschied** zu den **EULAR**-Leitlinien hingewiesen: Sie beziehen sich bevorzugt auf die **Rheumatoide Arthritis**, weniger auf die **aktive Psoriasis-Arthritis (PsA)**.



GRAPPA-Behandlungsschema zur aktiven PsA. Hellgrauer Text markiert Empfehlungen unter Vorbehalt für Medikamente, die derzeit keine offizielle Zulassung zur Behandlung einer aktiven PsA haben oder dessen Empfehlungen auf Daten von Abstracts beruhen.
 NSAIDs = nicht-steroidale Antiphlogistika; IA = intraartikular; DMARDs = krankheitsmodifizierendes, antirheumatisches Medikament; MTX = Methotrexat; SSZ = Sulfasalazin; LEF = Leflunomid; TNFi = TNF-Inhibitoren; PDE-4i = PDE-4-Inhibitor (Apremilast); IL-12/23i = Interleukin 12/23 Inhibitor; SpA = Spondyloarthritis; CS = Corticosteroid; vit = Vitamin; photox = Phototherapie; CSA = Cyclosporin A.

Abb. 4: „Welche Manifestationen sind involviert“ (mod. n. [24])

Anhang als “Service”

Bevor Sie sich der Therapie in Modul II widmen, ein kleiner Exkurs. Er stammt “lexikalisch” und wörtlich zitiert aus [14], damit Sie es beim Lesen in Modul II zur Therapie leichter haben.

Beurteilung von Krankheitsaktivität und Therapieansprechen

Exkurs: Im Modul II gibt es einige Begriffe, die das Ansprechen einer Therapie anzeigen. (Exemplarisch herausgegriffen aus dem Text in Modul II seien diese hier vorab zitiert [14]. Für einen umfassenderen Überblick sei hier wieder auf die Quelle, den obigen LINK verwiesen.

PsARC „Psoriasis Arthritis Response Criteria“:

„Mit diesem Score werden erfasst:

1. die Zahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke (n von 78)
2. die Zahl der geschwollenen Gelenke (n von 76)
3. die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (Wert zwischen 0 und 5)
4. die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Wert zwischen 0 und 5)

Bei einer Verbesserung des PsARC-Scores müssen in allen vier Kriterien Fortschritte erzielt worden sein (definiert als eine Verbesserung $\geq 30\%$ bei den druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenken sowie eine um mindestens einen Punkt bessere Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt und den Patienten).

PASI (Psoriasis Area and Severity Index):

Der PASI erfasst die Ausbreitung und den Schweregrad der psoriatischen Hautläsionen. Dazu wird der Körper in 4 Regionen unterteilt und die Hautläsionen in diesen Regionen untersucht. Der PASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen. Niedrige PASI-Werte spiegeln eine geringere Krankheitsaktivität wider. In Studien wird im Allgemeinen eine PASI-Verringerung um 75 % als anzustrebende Verbesserung der Hauterkrankung gewertet.

ACR-Ansprechen (American College of Rheumatology):

„Das ACR-Ansprechen bewertet, ob die Therapie der rheumatoiden Arthritis bei definierten Kriterien zu einer Besserung gegenüber dem Ausgangswert geführt hat. ACR 20, ACR 50, ACR 70 entsprechen jeweils einer 20%igen, 50%igen oder 70%igen Besserung der genannten Kriterien gegenüber dem Ausgangswert.

Parameter:

- Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke

Bei mindestens 3 der folgenden Parameter muss eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert erreicht worden sein:

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- Patientenbeurteilung des Schmerzes (visuelle Analogskala)
- Körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ)
- Akute-Phase-Parameter (CRP/BSG)

HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index):

„Der validierte Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst die körperliche Funktionsfähigkeit mit 20 Fragen zu 8 Bereichen des alltäglichen Lebens. Werte zwischen 0 (günstigster Wert) und 3 (schlechtster Wert) sind möglich, eine Verbesserung um mindestens 0,2 Punkte wird als klinisch relevante Verbesserung gewertet“.

Lesen Sie nun im Modul II die Möglichkeiten des therapeutischen Managements der PsA.

Literatur

15. Boehncke WH et al.: Evidenz-basierte Therapie der Psoriasis – Schwerpunkt Biologics. Kapitel 5 “Psoriasisarthritis”. Uni-Med Verlag AG (Bremen – London – Boston) 128-151 (2007)
16. FitzGerald O, Harron M, Giles JT and Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.*; 17:115. (2015)
17. Mc Gonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.*; 352:1137-40. (1998)
18. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* (2016)
19. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.*; 34(3):J314-21. (2010)
20. <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=2825>
21. Azizi G, Simhag A, el Rouby NM et al. Th22 Cells Contribution in Immunopathogenesis of Rheumatic Diseases. *Iran J Allergy Asthma Immunol.*; 14(3):246-54. (2015)
22. Schafer PH, Parton A, Capone L et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.*; 26(9):2016-29. (2014)
23. Kuwano M, Fukushi J, Okamoto M et al. Angiogenesis Factors. *Internal Medicine*; 40(7):565-72. (2001)
24. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza L, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb AB, Helliwell PS, Husni ME, Love T, Lubrano E, McHugh NJ, Nash P, Ogdie-Beatty A, Orbai AM, Parkinson A, O’Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel E, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

Impressum

Autor

Dr. rer. biol. hum. Jessica Kocks
MEDI DIDAC GmbH
Friedrich-Wilhelm-Straße 160
56077 Koblenz

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Torsten Witte
Oberarzt der Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Dr. Frank Behrens, MD
Head Clinical Research Rheumatology and Fraunhofer Institute IME – Translational Medicine and Pharmacology
Goethe-University Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt / Main