



Psoriasis-Arthritis

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine häufige, chronisch-entzündliche Erkrankung, welche sich klinisch vielseitig präsentieren kann, was ihre Klassifikation und Definition sowie die Therapie erschwert [1]. So kann sich die PsA als asymmetrische Oligoarthritis, symmetrische Polyarthritis, destruktive Arthritis, eine Arthritis v. a. der distalen Interphalangealgelenke (DIP) oder axiale Spondyloarthritis präsentieren. Besonders im frühen Stadium der Erkrankung ist die Diagnosestellung erschwert und beinhaltet die Abgrenzung zwischen dem Vorhandensein einer entzündlichen Gelenkerkrankung und muskuloskelettalen Symptomen anderen Ursprungs bei Patienten mit Psoriasis [2].

Rheumatologen und Dermatologen formulierten 2006 die Classification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) [3]. Als Voraussetzung wurde eine Gelenkentzündung festgelegt, welche entweder als periphere Arthritis, axiale Manifestation oder Enthesitis vorliegen sollte. Zusätzlich müssen Patienten ≥ 3 Punkte aus den folgenden Kategorien erfüllen:

- Vorhandensein einer Psoriasis diagnostiziert von einem Dermatologen oder Rheumatologen, entweder aktuell (das einzige Merkmal, welches mit 2 Punkten bewertet wird), in der Vergangenheit oder in der Familie
- Nagelbeteiligung
- Rheumafaktor-Negativität
- Daktylitis (aktuell oder in der Vergangenheit)
- röntgenologische juxtaartikuläre Knochenneubildung (an Händen oder Füßen)

Die CASPAR-Kriterien werden bis heute als Klassifikationskriterien in Studien verwendet und haben eine Spezifität von 98,7 % und eine Sensitivität von 91,4 %, welche bei Patienten in der frühen Phase ihrer Erkrankung auf eine Sensitivität von 88,7 % sinkt bei einer guten Spezifität > 95 % [4].

Pathogenese

Die Pathogenese der PsA ist bis heute nicht vollständig verstanden, insbesondere auch der Übergang einer Psoriasis in eine entzündliche Gelenkerkrankung, welche mit diversen systemischen Komorbiditäten und damit auch einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht. Ein Zusammenspiel verschiedener genetischer Risikokonstellationen mit Umwelteinflüssen und einer systemischen Inflammation scheint zur Entwicklung einer PsA zu führen [5].

Diverse Biomarker wurden identifiziert, die helfen könnten, diejenigen Psoriasis-Patienten zu identifizieren, die eine PsA entwickeln. Setu et al. identifizierten aus einer Auswahl von zuvor über massenspektrometrische Proteomics-Analysen befallener Haut- und Synovialproben gewonnenen Biomarkern neben CRP die beiden Serumbiomarker Mac-2-binding protein (M2BP) und Integrin $\beta 5$ (ITG $\beta 5$), welche unabhängig mit einer PsA assoziiert waren [6]. Auch das CXCL-10-Serumlevel scheint Patienten mit PsA von Psoriasis-Patienten zu unterscheiden [7]. Eine MRT-Studie der Füße von Patienten mit Psoriasis fand eine subklinische Arthritis in 30 % der Patienten [8]. Ob diese der Entwicklung einer PsA vorausgeht, ist aktuell noch nicht untersucht. Die Synovitis einer PsA unterscheidet sich grundlegend von der Synovitis der rheumatoiden Arthritis (RA). Es kommt in der Synovia zu einer Angiogenese, welche die Migration von Leukozyten erleichtert und zu einer persistierenden Infiltration von Immunzellen in das Gelenk führt [5]. Neben der Synovitis ist die Enthesitis eine charakteristische Manifestation der PsA, welche bei ca. einem Drittel der Patienten vorliegt. Hierbei kommt es, getriggert durch mechanischen oder auch infektiösen Stress, zu der Aktivierung von Prostaglandin E2 (PGE2) und IL-23, was wiederum zu einer Vasodilatation und Aktivierung des angeborenen Immunsystems mit Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF und IL-17 führt [9]. IL-17 scheint die Inflammation zu verstärken und u. a. zu einer Migration von Neutrophilen zu führen. In der Folge kommt es zu einem Remodelling des mesenchymalen Gewebes und einer Knochenneubildung [9].

Bereits seit einigen Jahren wird postuliert, dass ein Trauma im Sinne eines „tiefen Koebner-Phänomens“ zu dem Beginn einer PsA führen könnte [10]. Eine Studie konnte nun in der Datenbank des Gesundheitssystems in Großbritannien eine Assoziation zwischen einem Trauma, welches Knochen und oder Gelenke betrifft, und dem Beginn einer PsA zeigen, wohingegen Haut- oder Nervenverletzung keinen Risikofaktor darstellten [11].

Die Krankheitsaktivität und -auswirkung der PsA ist aufgrund der Bandbreite der Erkrankung schwierig standardisiert zu erfassen und daher Gegenstand aktueller Forschung. Da kein spezieller validierter Score existiert, wird aktuell in den meisten Studien eine Verbesserung des American College of Rheumatology Index um 20 % (ACR20) als primärer Endpunkt verwendet, welcher eigentlich für die rheumatoide Arthritis verwendet wurde und daher den Fokus auf periphere Gelenkmanifestationen legt.

Für die Messung der Krankheitsaktivität der PsA wurden diverse sogenannte Composite Scores, die verschiedene Krankheitsmanifestationen berücksichtigen, vorgeschlagen. Zu den Composite Scores gehören u. a. der Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) Composite scorE (GRACE) und der Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Die 2015 veröffentlichte TICOPA (Tight Control of Psoriatic Arthritis) Studie [12] konnte zeigen, dass ein Treat-to-Target-Konzept bei der PsA mit engmaschigen Visiten alle vier Wochen, verglichen mit einer Standardversorgung, eine signifikante Verbesserung der Outcomes wie ACR20 (62 % vs. 44 %) und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 (59 % vs. 33 %) nach 48 Wochen erbrachte. In einer Post-hoc-Analyse wurden nun die Composite Scores PASDAS, GRACE und CPDAI zur Messung der Krankheitsaktivität der TICOPA-Patienten zu Woche 0, 24 und 48 verglichen [13]. Hier konnten alle drei Scores Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen, wobei die jeweiligen Unterschiede für Patienten mit Oligoarthritis kleiner waren. Der PASDAS umfasst neben Informationen zu Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, CRP und dem Global Assessment von Patienten und Arzt auch den SF-36, was ihn zeitaufwendig macht, da der Patient 36 Fragen zu beantworten hat. Daher wurde eine Modifikation vorgeschlagen, welche stattdessen den kürzeren SF-12 verwendet und sich dennoch in der Krankheitsaktivitätsbeurteilung nicht vom PASDAS unterscheidet [14].

Neben dem Vorteil einer umfassenden Beurteilung der Aktivität auch unterschiedlicher Manifestationen der PsA, die sicherlich ihren Stellenwert in Studien hat, haben Composite Scores den entscheidenden Nachteil, dass sie aufgrund ihrer Komplexität in der täglichen Routine schwer einzusetzen sind. Bis heute hat sich jedoch noch keiner der verschiedenen Scores in der klinischen Routine etablieren können. Um das empfohlene Treat-to-Target-Konzept in der Psoriasis-Arthritis [15] dennoch auch im klinischen Alltag umsetzen zu können, scheint die Anwendung einfacherer Scores sinnvoll, wie etwa die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patient/Arzt oder die Bewertung der minimalen Krankheitsaktivität (minimal disease activity, MDA). Von Smolen et al. wird die Anwendung des Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) [16] empfohlen. Der DAPSA berechnet sich als Summe aus geschwellenen

Gelenken (von 66) + schmerzhaften Gelenken (von 68) + globale Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität (Patient Global Assessment, PtGA, in cm auf der visuellen Analogskala [VAS]) + Schmerzintensität (PtPain, in cm VAS) + CRP (in mg/dl). Der DAPSA stellt somit einen unidimensionalen Score da, der v. a. die Gelenkmanifestationen beurteilt. Allerdings werden über die globale Patienteneinschätzung und Abfragung der Schmerzen indirekt auch weitere Manifestationen, wie z. B. Hautmanifestationen, berücksichtigt. Außerdem können Hautmanifestationen und die entzündliche Gelenkerkrankung in ihrer Aktivität divergieren, weshalb eine getrennte Evaluation dieser z. B. über DAPSA und PASI sinnvoll sein kann.

Die Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität (Physician Global Assessment, PGA) anhand einer visuellen Analogskala ist ein weiteres Maß der Krankheitsaktivität. Eine multizentrische GRAPPA-Studie konnte zeigen, dass das PGA ein verlässliches Tool zur Beurteilung der Krankheitsaktivität darstellt, obwohl dieses von der Patientenselbstbeurteilung abweichen kann.

Da sich die Aktivität der muskuloskelettalen und dermatologischen Symptome unterscheiden kann, wird die gleichzeitige Anfertigung von zwei PGA (PhysMSK und PhysSk) empfohlen [17].

Die PsA geht einher mit körperlicher Beeinträchtigung. Diese wird mit dem aus der RA stammenden Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) erfasst, da es auch hier keinen PsA-spezifischen Score gibt. Der HAQ-DI ist auch in der PsA validiert, erfasst aber z. B. Hautsymptome nur unzureichend [18]. In der ADEPT-Studie mit Patienten unter Adalimumab-Therapie war ein höherer HAQ-DI-Score der Baseline-Faktor, welcher als negativer Prädiktor die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer minimalen Krankheitsaktivität reduzierte [19].

Minimale Krankheitsaktivität

Bereits 2010 wurden von Coates et al. folgende 7 Kriterien einer minimalen Krankheitsaktivität publiziert, von denen mindestens 5 erfüllt sein müssen [20]:

- Höchstens ein schmerzhaftes Gelenk (tender joint count, TJC ≤ 1)
- Höchstens ein geschwollenes Gelenk (swollen joint count, SJC ≤ 1)
- PASI ≤ 1 oder Body Surface Area (BSA) ≤ 3
- Patienteneinschätzung der Schmerzen auf der visuellen Analogskala (VAS) ≤ 15
- Patienteneinschätzung der globalen Krankheitsaktivität VAS ≤ 20
- HAQ-Disability Index (HAQ-DI) $\leq 0,5$
- Höchstens ein schmerzhafter Enthesitis-Punkt

Die MDA bietet ein stabiles Assessment der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens auch in der Standardversorgung, wie kürzlich für PsA-Patienten unter Adalimumab gezeigt werden konnte [21]. Hier konnten Patienten, die nach 6 Monaten Behandlung eine MDA erreichten, diese meist über mindestens 24 Monate beibehalten.

Von großem Interesse wäre es natürlich, das Erreichen und Nichterreichen einer MDA vorherzusagen zu können. In einer vor Kurzem veröffentlichten Beobachtungsstudie erreichte von 148 PsA-Patienten unter Biologika-Therapie ca. ein Viertel eine MDA nach 15 Monaten. Patienten, die keine MDA erreichten, hatten bereits zur Baseline mehr schmerzhaft Gelenke (einen höheren TJC) und schlechtere Patienten-reported Outcomes wie Schmerzen, Fatigue, HAQ-DI, BASDAI und BASFI [22]. Auch andere Studien erstellten den HAQ-DI als negativen Prädiktor für das Erreichen einer MDA [19, 23] sowie eines höheren TJC [23]. Dies betont die Wichtigkeit einer Erfragung und Beachtung der Patienteneinschätzung. Die aktuell rekrutierende UPSTREAM-Studie (Ultrasound in Psoriatic arthritis TREATment) untersucht neben klinischen auch sonografische und damit objektive Prädiktoren für das Erreichen einer MDA [24].

Personalisierte Medizin

Ein globales Therapieziel ist es, für jeden individuellen Patienten die auf ihn passende Therapie zu finden. Weshalb einige Patienten auf eine Therapie besser ansprechen als andere, ist aktuell noch nicht bekannt. Gerade bei der Vielzahl der aktuell vorhandenen Therapiemöglichkeiten in der PsA wäre es wünschenswert, einen prädiktiven Test zu entwickeln, der ein Ansprechen auf bestimmte Therapiestrategien vorhersagt.

Eine Studie von Miyagawa et al. verglich 64 PsA-Patienten, die auf MTX unzureichend angesprochen hatten, miteinander [25]. 26 der Patienten erhielten eine Biologika-Therapie in Abhängigkeit vom Phänotyp ihrer peripheren T-Helferzellen, welcher mit Durchflusszytometrie untersucht wurde. Die Patienten wurden hiernach in 4 Gruppen eingeteilt, je nach Dominanz der TH1- und TH17-Zellen, und erhielten anschließend Secukinumab bei TH17-Zell-Dominanz, Ustekinumab bei TH1-Zell-Dominanz und ansonsten TNF-Blocker oder Secukinumab (Standard-Biologika-Therapie). Nach 6 Monaten erreichten 92 % der Patienten mit personalisierter Biologika-Therapie eine „low disease activity“, verglichen mit 55 % der anderen 38 Patienten, die eine Standard-Biologika-Therapie erhielten.

Trotz einiger Limitationen der Studie hinsichtlich niedriger Fallzahl, ungleicher Geschlechtsverteilung in beiden Studiengruppen, verschiedener Outcome-Parameter und keinem Unterschied in den PASI-Scores eröffnet sie das Feld für weitere Forschung, die es ermöglichen könnte, die optimale Therapie für den individuellen PsA-Patienten zu finden [26].

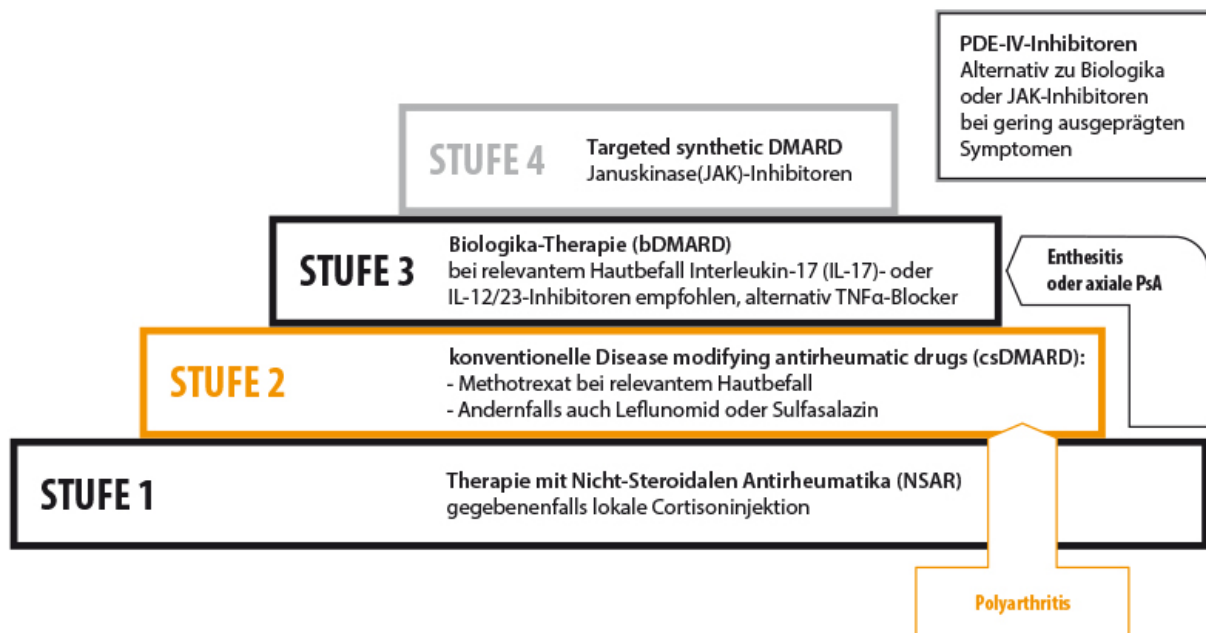
Die Therapiemöglichkeiten der PsA haben sich in den letzten 20 Jahren grundlegend verändert und umfassen nun eine große Bandbreite aus verschiedenen Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs), Biologika und synthetischen zielgerichteten Therapieoptionen, welche sich nahezu permanent erweitern. Die aktuellen Behandlungsempfehlungen der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) [27] sind zuletzt im Jahre 2015 überarbeitet worden. Daher werden einige der zugelassenen Substanzen darin noch nicht berücksichtigt, welche z. T. in den amerikanischen Behandlungsempfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) von 2018 bereits bedacht werden [29]. 2020 wurde eine neue Fassung der EULAR-Leitlinie veröffentlicht [28].

Eine frühe Behandlung verbessert den klinischen Outcome und setzt eine frühe Diagnosestellung voraus [30, 31]. Auch heute noch vergeht bei Patienten mit PsA eine längere Zeit bis zur Diagnosestellung als bei der rheumatoiden Arthritis [32]. Bei einem Großteil der Patienten (ca. 90 %) liegt zuerst die Psoriasis vor und anschließend entwickelt sich häufig synchron oder innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose eine PsA [1]. Die Inzidenz für PsA bei Patienten mit Psoriasis beträgt ca. 2,7 % pro Jahr, wobei Risikofaktoren hierfür eine Nagelbeteiligung, die Schwere der Psoriasis, das Vorhandensein einer Uveitis sowie ein niedriges Bildungsniveau sind [33]. Verschiedene Screening Tools wurden entwickelt, um Patienten mit PsA unter den Psoriasis-Patienten frühzeitig zu erkennen, alle bisher untersuchten haben jedoch eine niedrige Spezifität [34, 35]. In Großbritan-

nien wird aktuell der PEST-Fragebogen empfohlen, welcher mit einer Sensitivität von 0,68 und einer Spezifität von 0,71 in einer Querschnittsstudie als bester von drei miteinander verglichenen Screening Tools abschnitt [35] und aufgrund seiner 5 Fragen einfach und praktikabel ist [36]. Der PEST-Fragebogen beinhaltet 2 Fragen über Arthritis und je eine bezüglich Nagelbeteiligung, Fersenschmerz und Daktylitis. Der kürzlich entwickelte CONTEST-Screeningbogen, der darüber hinaus weitere Fragen für Rückenschmerzen enthielt, um auch axiale Formen der PsA besser zu detektieren, zeigte keine bessere Performance als der einfachere PEST-Bogen [34].

Sowohl die GRAPPA- als auch die EULAR-Empfehlungen formulieren übergeordnete Prinzipien, wobei nur die EULAR direkt ein Treat-to-Target-Konzept empfiehlt, welches als Remission oder minimale Krankheitsaktivität definiert wird. Außerdem wird die Bedeutung von extraartikulären Manifestationen, metabolischem Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen und weiteren Komorbiditäten wie chronische Niereninsuffizienz, Osteoporose, Tumorerkrankungen, Depression, Lebererkrankungen, chronische Infektionen mit Hepatitis B und C sowie HIV hervorgehoben. Auch die verschiedenen Krankheitsdomänen sollten bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden. Dies umfasst neben dem Vorhandensein von Arthritis, Daktylitis, Enthesitis, axialer Manifestationen, Hautbeteiligung und Nagelbeteiligung auch extraartikuläre Manifestationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Uveitis sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Diesem Fakt tragen besonders die GRAPPA-Empfehlungen Rechnung, die die Therapieempfehlungen je nach Krankheitsmanifestation aufschlüsseln [27].

DIE EULAR-EMPFEHLUNGEN sehen ein Stufenschema der Therapie bei PsA vor. Zunächst sollte bei Patienten mit Mono- oder Oligoarthritis ohne Prädiktoren einer schlechten Prognose sowie bei Patienten mit Enthesitis und bei Patienten mit axialem Befall mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum sowie ggf. intraartikulärer Kortisoninjektion therapiert werden. Kommt es hierunter bei Patienten mit peripherer Arthritis nicht zu einer ausreichenden Besserung oder liegen ungünstige Prognosefaktoren vor, so wird die Gabe von einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARDs) empfohlen: Methotrexat bei einem relevanten Hautbefall, ansonsten Leflunomid oder Sulfasalazin. Im nächsten Schritt, welcher im Falle einer axialen Beteiligung oder Enthesitis sofort nach dem 1. Schritt folgen sollte, kommt eine Biologika-Therapie zum Einsatz. Hier werden TNF-alpha-Blocker oder IL-12/-23-Inhibitoren (nicht bei axialer Beteiligung) oder IL-17-Inhibitoren empfohlen, wobei die letzteren zwei Gruppen bei einem relevanten Hautbefall vorrangig in Erwägung gezogen werden sollten. Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) – JAK Inhibitoren und nachrangig auch PDE-4-Inhibitoren – können dabei ebenfalls berücksichtigt werden, wenn die Verwendung von bDMARDs aus irgendeinem Grund nicht möglich oder nicht erwünscht ist. Abatacept wird ebenfalls erst nach anderen bDMARDs empfohlen.



DIE GRAPPA-EMPFEHLUNGEN unterscheiden sich hiervon geringfügig und unterteilen die Therapie je nach vorhandener Krankheitsmanifestation [37]. Bei axialer oder enthesaler Manifestation wird ebenso wie in den EULAR-Empfehlungen der direkte Beginn einer Biologika-Therapie ohne csDMARD Therapie empfohlen. Im Gegensatz zur EULAR empfiehlt die GRAPPA

Methotrexat nicht als präferiertes csDMARD, sondern neben verschiedenen anderen csDMARDs wie Leflunomid und Sulfasalazin ohne spezifische Präferenz. Kommt es zu einem Einsatz einer Biologika-Therapie, welche nach GRAPPA-Empfehlung auch bei besonders schwerer oder aktiver peripherer Arthritis oder Hautbeteiligung ohne vorherige csDMARD-Therapie erfolgen kann, so empfiehlt die GRAPPA auch hier TNF-Inhibitoren neben IL-17- (z. B. Secukinumab) und IL-12/-23-Inhibitoren (ggf. z. B. Ustekinumab). Auch hinsichtlich des Einsatzes von Apremilast gibt es Unterschiede in beiden Empfehlungen: Während EULAR den Einsatz empfiehlt als Zweitlinie nach Methotrexat, falls Biologika-Therapie kontraindiziert ist, ermöglicht GRAPPA zusätzlich v. a. bei Patienten mit Nagelbefall den Einsatz von Apremilast auch vor einer csDMARD-Therapie.

Aktuell befinden sich verschiedene **THERAPIEOPTIONEN** in unterschiedlichen Stadien der klinischen und präklinischen Entwicklung bzw. Zulassung.

Die Wirksamkeit einer **IL-17-Inhibition** in der PsA ist durch die beiden bereits zugelassenen IL-17A-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab bereits gut belegt. Die Wirksamkeit einer Blockade des IL-17-Rezeptors mittels Brodalumab [38] wurde in zwei Studien untersucht (AMVISION-1 [NCT02029495] und AMVISION-2 [NCT02024646]). Ob die breitere IL-17-Inhibition Vorteile gegenüber der IL-17A-Inhibition bringt, wie es bei In-vitro-Modellen in Synoviozyten von PsA-Patienten gezeigt werden konnte, bleibt in klinischen Studien zu analysieren [40]. Aktuell gibt es zwei Head-to-Head-Studien, die eine Überlegenheit der IL-17A-Blockade vs. TNF-Inhibitoren untersuchen (NCT02745080, NCT03151551). Erste Ergebnisse der SPIRIT-H2H-Studie, welche die Behandlung von csDMARD-naiven PsA-Patienten mit Ixekizumab vs. Adalimumab analysiert, zeigten eine Überlegenheit des IL17-A-Blockers im Erreichen eines kombinierten Endpunkts (PASI100 plus ACR50-Antwort) nach 24 Wochen (36 % vs. 28 %) [41], was durch eine bessere Wirksamkeit bei dem Hautendpunkt (PASI100) erklärt werden kann.¹

Neben Ustekinumab, als p40-Blocker gleichzeitig IL-23 und IL-12 inhibierend, ist Guselkumab – ein spezifischer IL-23-Inhibitor (über eine p19-Blockade) – für die PsA zugelassen, weitere IL-23 Blocker (Risankizumab und Tildrakizumab) befinden sich in klinischer Testung für die Indikation. Risankizumab war in einer Phase-IIa-Studie hinsichtlich des primären Endpunktes einer ACR20-Antwort überlegen gegenüber Placebo (57–65 % vs. 38 %) [43]. Die Wirksamkeit von Tildrakizumab in der PsA wird aktuell in Phase-II/III-Studien untersucht. Interessant wird sein, ob die p19-IL-23-Blockade bei der PsA einer TNF- und p40-Blockade überlegen ist, wie es bei der Psoriasis bereits gezeigt werden konnte [44–47].

¹ Neue Daten zu den neuen IL-17-Inhibitoren sind im EULAR-2022-Update enthalten.

Seit Kurzem zugelassen ist Abatacept, welches über den CD80/86-CD28-Signalweg die T-Zell-Kostimulation hemmt. In Studien wurde die Wirksamkeit auf Gelenkmanifestationen belegt, auf die Psoriasis selbst scheint Abatacept jedoch kaum Wirkung zu haben, sodass die Zulassung der EMA ausdrücklich nur für diejenigen PsA-Patienten ist, die unzureichend auf cs-DMARDs angesprochen haben und bei denen die Hautbeteiligung keine andere Biologika-Therapie erforderlich macht [48].

Als **tsDMARDs** sind aktuell von EMA und FDA Apremilast, ein Phosphodiesterase(PDE)-4-Hemmer, sowie Tofacitinib und Upadacitinib als Januskinase(JAK)-Hemmer zugelassen. JAK-Inhibitoren wirken über eine Blockade des intrazellularen Signalweges von diversen Rezeptoren, u. a. denen von Zytokinen wie dem IL-12- und IL-23-Rezeptor. Auch wenn TNF, IL-1 und IL-17 nicht direkt über den JAK/STAT-Signalweg wirken, scheinen JAK-Inhibitoren über eine Hemmung JAK-anhängiger Zytokine diese zu beeinflussen [49]. Insgesamt existieren 4 verschiedene JAKs, wobei Tofacitinib als pan-JAK-Inhibitor v. a. JAK3 und JAK1 und JAK2 blockiert. Tofacitinib (pan-JAK-Hemmer) und Upadacitinib (ein selektiver JAK-Hemmer) zeigten Wirksamkeit bei der PsA in placebokontrollierten Phase III Studien bei der PsA. Weitere JAK-Inhibitoren befinden sich aktuell in der Entwicklung [52].

Apremilast als PDE-4-Inhibitor hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-23 und IL-17 [53]. Die Wirksamkeit in der PsA wurde in 4 placebokontrollierten Phase-III-Studien (Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy PALACE) gezeigt, eine Post-hoc-Analyse zeigte die Wirksamkeit auch hinsichtlich Enthesitis und Daktylitis [54]. Eine aktuelle Phase-IIIb-Studie konnte zudem einen frühen Therapieeffekt bereits nach 2 Wochen feststellen, welcher bis Woche 52 anhielt [55]. Obwohl aktuell keine Head-to-Head-Studien existieren, scheint Apremilast numerisch eine geringere Wirksamkeit als andere bDMARDs zu haben, jedoch ein besseres Sicherheitsprofil.

Ein weiterer Fokus aktueller Forschung liegt neben neuen Therapien auf **Behandlungsstrategien** schon zugelassener medikamentöser Therapien. Die beiden aktuellen Behandlungsempfehlungen von EULAR und GRAPPA sind zum Teil vage formuliert und unterscheiden sich außerdem in einigen Punkten. Dies liegt u.a. daran, dass Head-to-Head-Daten zur Wirksamkeit verschiedener bDMARD und tsDMARD in der PsA entweder noch nicht vorhanden sind bzw. aufgrund ihrer Aktualität noch keine Berücksichtigung in den Stellungnahmen gefunden haben. Daher wird aufgrund von Langzeiterfahrungen häufig den TNF-Blockern der Vorzug gegeben. Bei Patienten mit ausgeprägter Hautmanifestation sprechen sich jedoch beide Empfehlungen für eine bevorzugte Blockade des Th17-Signalweges aus [1].

Auch seit Langem bekannte und eingesetzte Medikamente wie die **csDMARDs** werden kontinuierlich weiter untersucht. Der Einsatz dieser in der PsA erfolgte oft, nachdem deren Wirksamkeit bei RA-Patienten gezeigt worden war. Häufig sind diese DMARDs jedoch für die Indikation der PsA nur unzureichend untersucht. So konnte für Leflunomid als einziges DMARD die Effektivität im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [58]. Für Methotrexat, nach EULAR-Therapieempfehlungen die Erstlinie einer DMARD-Therapie, existiert gar nur eine placebokontrollierte Studie, die keine signifikanten Unterschiede zeigen konnte [59]. In diversen Open-Label-Studien wurde jedoch die Effektivität von Methotrexat, gerade auch hinsichtlich Verlangsamung einer strukturellen Progression in der PsA, beschrieben [60]. Kürzlich wurden die Ergebnisse der SEAM-PsA-Studie veröffentlicht [61], welche zeigte, dass eine Kombination aus Methotrexat und einem TNF-Blocker (Etanercept) ähnliche Wirksamkeit wie eine TNF-Blocker-Monotherapie hat [62]. Sowohl Kombinationstherapie als auch TNF-Blocker-Monotherapie waren der Methotrexat-Monotherapie überlegen. Somit scheint die Fortführung der Methotrexat-Therapie beim Beginn der TNF-Therapie bei der PsA nicht nötig zu sein.

Interessant ist auch die Therapie besonderer Patientengruppen [63]. So existieren z. B. für Schwangere aktuell kaum Daten für eine Biologika-Therapie, da diese normalerweise von einer Studienteilnahme ausgeschlossen werden. Aufgrund des niedrigen bis vernachlässigbaren Übergangs in die Plazenta kann Certolizumab Pegol bei klinischer Notwendigkeit auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden [64, 65]. Zu den anderen bDMARD (mit Ausnahme der TNF-Blocker) existieren kaum Daten, sodass eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht vorgesehen wird.

1.
Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2; 391(10136):2285–2294.
2.
Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Feb; 73(2):407–413.
3.
Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Aug; 54(8):2665–2673.
4.
van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Aug; 71(8):1366–1369.
5.
Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2; 391(10136):2273–2284.
6.
Cretu D, Gao L, Liang K, Soosaipillai A, Diamandis EP, Chandran V. Differentiating Psoriatic Arthritis From Psoriasis Without Psoriatic Arthritis Using Novel Serum Biomarkers. *Arthritis care & research*. 2018 Mar; 70(3):454–461.
7.
Abji F, Pollock RA, Liang K, Chandran V, Gladman DD. Brief Report: CXCL10 Is a Possible Biomarker for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients With Psoriasis. *Arthritis & rheumatology*. 2016 Dec; 68(12):2911–2916.
8.
Mathew AJ, Bird P, Gupta A, George R, Danda D. Magnetic resonance imaging (MRI) of feet demonstrates subclinical inflammatory joint disease in cutaneous psoriasis patients without clinical arthritis. *Clinical rheumatology*. 2018 Feb; 37(2):383–388.
9.
Schett G, Lories RJ, D’Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature reviews Rheumatology*. 2017 Nov 21; 13(12):731–741.
10.
Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2014 May; 33(5):601–608.
11.
Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Mar; 76(3):521–525.

12.
Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19; 386(10012):2489–2498.
13.
Coates LC, Mahmood F, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. The dynamics of response as measured by multiple composite outcome tools in the Tight Control of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Oct; 76(10):1688–1692.
14.
Helliwell PS, Waxman R. Modification of the Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS). *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar; 77(3):467–468.
15.
Smolen JS, Schols M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Jul 06.
16.
Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015 Sep–Oct; 33(5 Suppl 93):S48–50.
17.
Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, et al. Physician's Global Assessment in Psoriatic Arthritis: A Multicenter GRAPPA Study. *The Journal of rheumatology*. 2018 Jun 15.
18.
Mease P, Strand V, Gladman D. Functional impairment measurement in psoriatic arthritis: Importance and challenges. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2018 May 23.
19.
Mease PJ, Kavanaugh A, Coates LC, McInnes IB, Hojnik M, Zhang Y, et al. Prediction and benefits of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis and active skin disease in the ADEPT trial. *RMD open*. 2017; 3(1):e000415.
20.
Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Jan; 69(1):48–53.
21.
Behrens F, Koehm M, Schwaneck EC, Schmalzing M, Gnann H, Greger G, et al. Minimal disease activity is a stable measure of therapeutic response in psoriatic arthritis patients receiving treatment with adalimumab. *Rheumatology*. 2018 Jul 13.
22.
Mease PJ, Karki C, Liu M, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Huynh DH, et al. Baseline patient characteristics associated with response to biologic therapy in patients with psoriatic arthritis enrolled in the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *RMD open*. 2018; 4(1):e000638.
23.
Rahman P, Zummer M, Bessette L, Baer P, Haraoui B, Chow A, et al. Real-world validation of the minimal disease activity index in psoriatic arthritis: an analysis from a prospective, observational, biological treatment registry. *BMJ open*. 2017 Aug 30; 7(8):e016619.

24.
Canzoni M, Piga M, Zabotti A, Scire CA, Carrara G, Olivieri I, et al. Clinical and ultrasonographic predictors for achieving minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis: the UPSTREAM (Ultrasound in Psoriatic arthritis TREATment) prospective observational study protocol. *BMJ open*. 2018 Jul 10; 8(7):e021942.
25.
Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, Kubo S, Iwata S, Miyazaki Y, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2018 Apr 2.
26.
Al-Mossawi H, Coates LC. Personalized medicine – a new reality in psoriatic arthritis? *Nature reviews Rheumatology*. 2018 Jul 10.
27.
Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016 May; 68(5):1060–1071.
28.
Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020 Jun; 79(6):700–712.
29.
Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis care & research*. 2019 Jan; 71(1):2–29.
30.
Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Dec; 70(12):2152–2154.
31.
Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 Jun; 74(6):1045–1050.
32.
Holland R, Davis A, Green A, Nightingale A, Charlton R, Cullen E, et al. FRI0514 Psoriatic arthritis is associated with a diagnostic delay and worse outcome at three months when compared to rheumatoid arthritis: results from the UK national audit for inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76 (Suppl 2).
33.
Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & rheumatology*. 2016 Apr; 68(4):915–923.
34.
Coates LC, Savage LJ, Chinoy H, Laws PM, Lovell CR, Korendowych E, et al. Assessment of two screening tools to identify psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018 Mar 26.
35.
Karreman MC, Weel A, van der Ven M, Vis M, Tchvetverikov I, Nijsten TEC, et al. Performance of screening tools for psoriatic arthritis: a cross-sectional study in primary care. *Rheumatology*. 2017 Apr 1; 56(4):597–602.

36. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009 May-Jun; 27(3):469-474.
37. Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nature reviews Rheumatology*. 2016 Dec; 12(12):743-750.
38. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2014 Jun 12; 370(24):2295-2306.
39. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018 Apr; 77(4):523-532.
40. Maroof A, Okoye R, Smallie T, Baeten D, Archer S, Simpson C, et al. Bimekizumab dual inhibition of IL-17A and IL-17F provides evidence of IL-17F contribution to chronic inflammation in disease-relevant cells. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; Volume 76, supplement 2:213.
41. Mease P, Smolen J, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Lignan L, et al. MULTICENTRE, randomised, open-label, assessor-blinded, parallel-group head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naive to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: 24-week results. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019; Volume 78(supplement 2, year 2019, page A261).
42. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018 Jun 2; 391(10136):2213-2224.
43. Mease P, Kellner H, Morita A, Kivitz A, Papp K, Aslanyan S, et al. Efficacy and safety results from a phase 2 trial of risankizumab, a selective IL-23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (abstract). 2017; *Ann Rheum Dis*(69 (suppl 10)).
44. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Mar; 76(3):405-417.
45. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *The British journal of dermatology*. 2018 Jan; 178(1):114-123.
46. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2017 Apr 20; 376(16):1551-1560.

47.

Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017 Jul 15; 390(10091):276–288.

48.

Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017 Sep; 76(9):1550–1558.

49.

Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature reviews Rheumatology*. 2016 Jan; 12(1):25–36.

50.

Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2017 Oct 19; 377(16):1537–1550.

51.

Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2017 Oct 19; 377(16):1525–1536.

52.

Gilead Sciences I. Gilead and Galapagos Announce Results With Filgotinib in the Phase 2 Equator Study in Psoriatic Arthritis and Progression Into Phase 3 for the Selection Study in Ulcerative Colitis. 2018 30.05.2018 [cited 06.08.2018].

53.

Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1; 72(9):1475–1480.

54.

Gladman DD, Kavanaugh A, Gomez-Reino JJ, Wollenhaupt J, Cutolo M, Schett G, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1-3 studies. *RMD open*. 2018; 4(1):e000669.

55.

Nash P, Ohson K, Walsh J, Delev N, Nguyen D, Teng L, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018 May; 77(5):690–698.

56.

Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt ME, Peloso PM, Chen K, Othman AA, et al. Phase 2 Study of ABT-122, a TNF- and IL-17A-Targeted Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Psoriatic Arthritis With Inadequate Methotrexate Response. *Arthritis & rheumatology*. 2018 May 31.

57.

Genovese MC, Weinblatt ME, Mease PJ, Aelion JA, Peloso PM, Chen K, et al. Dual inhibition of tumour necrosis factor and interleukin-17A with ABT-122: open-label long-term extension studies in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2018 Jul 18.

58.

Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2004 Jun; 50(6):1939–1950.

59. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012 Aug; 51(8):1368–1377.

60.

Elmamoun M, Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2018 Apr; 78(6):611–619.

61.

Mease PJ, Gladman DD, Samad AS, Coates LC, Liu LXH, Aras GA, et al. Design and rationale of the Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects with Psoriatic Arthritis (SEAM-PsA). *RMD open*. 2018; 4(1):e000606.

62.

Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis & rheumatology*. 2019 Jul; 71(7):1112–1124.

63.

Kaushik SB, Lebwohl MG. CME Part II Psoriasis: which therapy for which patient focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jul 11.

64.

Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis & rheumatology*. 2018 Apr 5.

65.

Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018 Feb; 77(2):228–233.