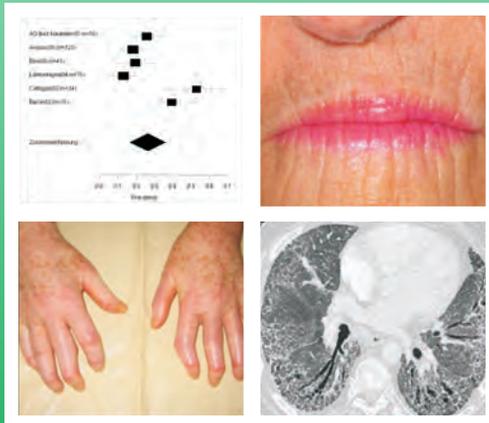


# METAANALYSE UND SYSTEMATISCHER REVIEW ZUR ARTHRITIS BEI PATIENTEN MIT SYSTEMISCHER SKLERODERMIE

**TIM PETER SCHMEISER**



**INAUGURALDISSERTATION** zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Metaanalyse und systematischer Review zur Arthritis  
bei Patienten mit systemischer Sklerodermie**

**INAUGURALDISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Tim Peter Schmeiser**

aus Köln

Gießen 2010

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

Gutachter: PD Dr. R. Dinsler  
Gutachter: Prof. Dr. F. Leichsenring  
Tag der Disputation: 17. Mai 2011

Meiner lieben Frau Stefanie  
und  
meinen Eltern



*Das Streben nach Erkenntnis unterliegt einer endlosen Selbstrevision. Es gilt, Neues auszuprobieren, zu experimentieren und zu forschen, subjektive und objektive Konsequenzen zu testen, aus seinen Fehlern zu lernen, nichts für selbstverständlich zu halten, alles als provisorisch anzusehen und nichts als absolut gelten zu lassen.*

Richard Tarnas, "Idee und Leidenschaft"



Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

---

Tim Peter Schmeiser



**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	1
1 Einleitung .....	3
1.1 Begriffsdefinition, Epidemiologie und Ätiologie der systemischen Sklerodermie ....	3
1.2 Pathogenese .....	5
1.2.1 Vaskulopathie .....	5
1.2.2 Autoimmunität und Entzündung .....	6
1.2.3 Fibrose .....	7
1.3 Klinische Ausprägung .....	8
1.4 Diagnostik.....	11
1.5 Therapie .....	14
1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	18
2 Material und Methoden .....	19
2.1 Metaanalyse und systematischer Review .....	19
2.2 Kriterien systematischer Review .....	20
2.3 Kriterien Metaanalyse .....	20
3 Ergebnisse .....	22
3.1 Ergebnisse des systematischen Reviews .....	22
3.2 Ergebnisse der Metaanalyse .....	28
3.3 Publikationsbias.....	39
4 Diskussion .....	41
5 Schlussfolgerung .....	46
6 Zusammenfassung.....	49
7 Summary .....	50
8 Literaturverzeichnis.....	51
9 Anhang .....	56
9.1 Abkürzungsverzeichnis .....	56
9.2 Abbildungsverzeichnis .....	58

## Inhaltsverzeichnis

---

9.3	Tabellenverzeichnis .....	59
9.4	Publikation der Ergebnisse.....	60
9.5	Danksagung.....	61

# **1 Einleitung**

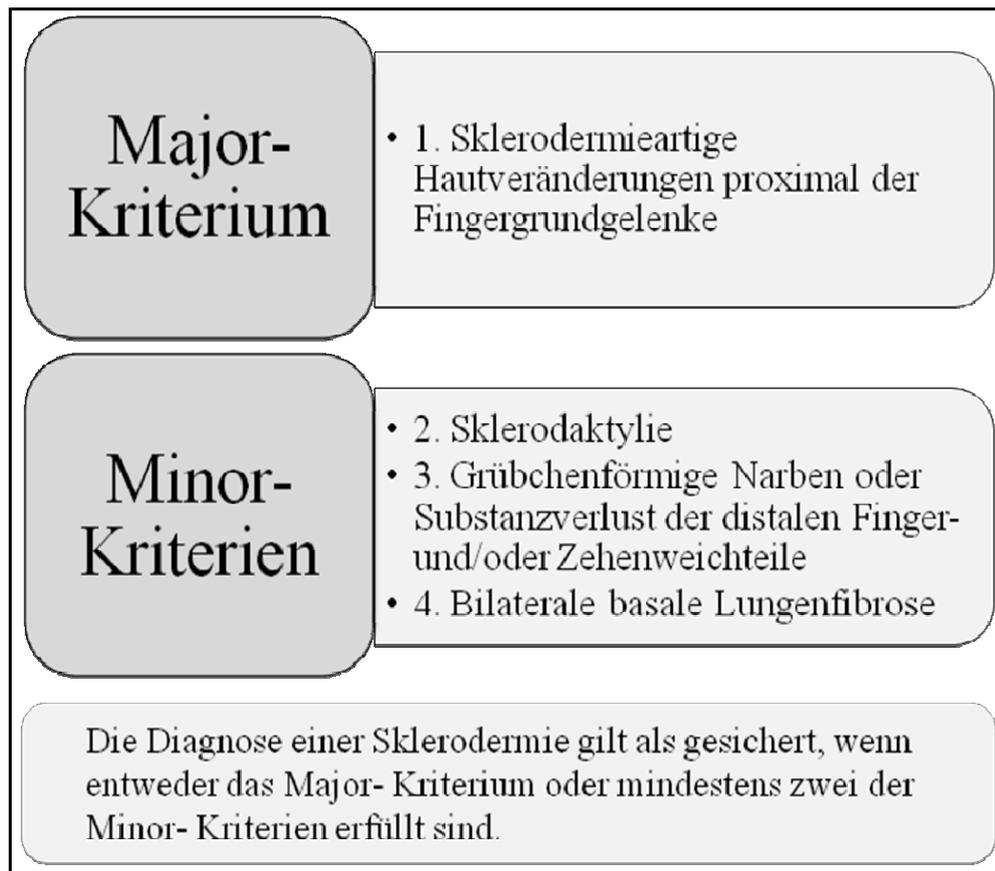
## **1.1 Begriffsdefinition, Epidemiologie und Ätiologie der systemischen Sklerodermie**

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine Autoimmunerkrankung und gehört zu der Gruppe der entzündlich- rheumatischen Erkrankungen, im engeren Sinne zu der Gruppe der Kollagenosen. Aufgrund ihres seltenen Auftretens gehört die SSc zu den sogenannten „Orphan- Diseases“. Zum besseren Krankheitsverständnis wurde 2003 das Deutsche Netzwerk für Systemische Sklerodermie (DNSS) gegründet. Im Rahmen des DNSS konnten in Deutschland von 2003 bis 2007 bei ca. 1400 Patienten mit der Diagnose einer SSc Daten (u.a. Alter, Geschlecht, Symptome, Laborparameter, Krankheitsmerkmale) erhoben werden. Aus dieser epidemiologischen Evaluation konnte abgeleitet werden, dass in einem Verhältnis von 5:1 Frauen häufiger an der systemischen Sklerodermie erkranken als Männer. Das Haupterkrankungsalter liegt bei  $56 \pm 14$  Jahren [1]. Die Ätiologie ist sehr komplex und sowohl Risikofaktoren als auch Krankheitsauslöser sind noch nicht hinreichend bekannt. So wird eine mögliche Assoziation mit verschiedenen Umweltfaktoren wie Silikaten, anorganischen Verbindungen (Benzol und Vinylchlorid), Medikamenten (Bleomycin und Carpidopa) und L- Tryptophan [2] diskutiert, die als Risikofaktoren für die Entwicklung einer SSc gelten können. Eine weitere ätiologische Hypothese besteht nach stattgehabter Cytomegalie- Virus (CMV) Infektion in einer Induktion von Fibroblasten durch CMV- Antikörper [3-5]. Auch genetische Aberrationen wie zum Beispiel ein Polymorphismus in der CTGF -945 Promotorregion [6, 7] als möglicher Prädispositionsfaktor sind Gegenstand der aktuellen Diskussion. Aufgrund einer postnatalen Persistenz von Y- chromosomalen Zellen bei Frauen ist darüber hinaus eine chronische Graft-versus-Host Reaktion als Initiator einer SSc vermutet worden [8]. Als weitere Triggermechanismen werden inflammatorische Zytokine aber auch Antikörper gegen Endothelzellen angenommen [9, 10]. Die Pathogenese der SSc ist durch eine gestörte und überschießende Immunantwort mit Aktivierung der Endothelzellen und konsekutiver Gefäßschädigung als auch durch eine progressive perivaskuläre und interstitielle Fibrose geprägt. Klinisch und histopathologisch kommt es daher bei der SSc zu einer Verbreiterung der Dermis und den Septen des subkutanen Fettgewebes sowie zu einer Rarefizierung der Gefäße im Kapillarbett. Da die SSc eine große individuelle Variabilität in der Erkrankungsform aufweist, wurden von der American Rheumatism Association (ARA, heute American College of Rheumatology, ACR) 1980 „vorläufige“ Kriterien zur Klassifikation der systemischen Sklerose veröffentlicht [11] [Abbildung 1]. Durch Le Roy et al. wurde dann aufgrund der unterschiedlichen

Krankheitspräsentation und Manifestation eine Unterteilung der systemischen Sklerose in zwei Untergruppen vorgenommen, einerseits in die limitierte und andererseits in die diffuse kutane systemische Sklerose (lcSSc und dcSSc) [12]. Diese Unterteilung ist heute weitestgehend etabliert und anerkannt. Von einer lcSSc spricht man, wenn die fibrosklerotischen Hautveränderungen sich auf die distalen Extremitäten beschränken und nicht über den Ellenbogen und/ oder die Knie hinaus reichen. Eine Ausnahme stellt die Sklerose der Gesichtshaut dar. Eine Unterform der lcSSc ist das sogenannte CREST-Syndrom (Akronym für folgende klinische Ausprägungen: **C**alcinosis cutis, **R**P,ösophageale Dysfunktion (engl. **E**sophageal), **S**klerodaktylie, **T**eleangiektasie).

Neben den beiden genannten klassischen Formen sind jedoch noch weitere Unterformen wie z.B. die sogenannte SSc (oder Scleroderma) sine Scleroderma bekannt. In diese Subklassifikationen fallen diejenigen Patienten, die zwar augenscheinlich keine Hautmanifestationen jedoch aber andere Merkmale der systemischen Sklerose aufweisen, wie das Raynaud Phänomen (RP), spezifische Antikörper und/ oder eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH). Ebenfalls nicht selten findet man sogenannte Überlappungsformen der SSc mit z.B. anderen Kollagenosen wie z.B. dem Sjögren Syndrom, dem Lupus erythematoses oder der Polymyositis. Liegen charakteristische klinische Manifestationen von mindestens zwei Systemerkrankungen vor und gelingt zudem der positive Nachweis von U1-RNP Antikörpern, spricht man von einer sogenannten mixed connective tissue disease (MCTD) [13, 14]. Sind nicht ausreichend Kriterien für die oben beschriebenen Subtypen erfüllt, werden diese unter der Begrifflichkeit der undifferenzierten Kollagenose (UCTD) zusammengefasst.

Anzumerken ist, dass die aktuell gültigen Klassifikationskriterien zur SSc in erster Linie der Verständigung verschiedener Forschergruppen dienen und so eine Vergleichbarkeit durch Standardisierung von Studien unterstützen. Eine Limitation dieser Kriterien ist, dass gerade die frühen Veränderungen (Veränderung des Kapillarbettes, RP, Nachweis von Autoantikörpern) aber auch Organmanifestationen nicht in die Kriterien mit einfließen. Für eine Diagnosefindung sind diese daher nicht geeignet und sollten, wenn überhaupt nur unter Vorbehalt eingesetzt werden.



**Abbildung 1:** „Vorläufige“ Kriterien zur Klassifikation der systemischen Sklerose durch die ARA American Rheumatism Association von 1980 [11].

## 1.2 Pathogenese

Die Pathogenese der systemischen Sklerodermie ist charakterisiert durch eine inadäquate Aktivierung des Immunsystems, die zu einer Vaskulopathie, Autoimmunität und Entzündung sowie zu einer interstitiellen Fibrose führt. Die unterschiedliche Ausprägung dieser Kennzeichen reflektiert die unvorhersehbare Klinik der systemischen Sklerodermie [10].

### 1.2.1 Vaskulopathie

Nach aktuellem Wissensstand wird angenommen, dass die Aktivierung von Endothelzellen und die Schädigung der Gefäße die initialen Ereignisse in der Pathogenese der SSc sind, denn histopathologisch nachweislich geht der eigentlichen Fibrose eine Vaskulopathie voraus. Insbesondere bei der lcSSc zeigt sich nicht selten ein RP als Ausdruck der Vaskulopathie viele Jahre bevor es zu einer Sklerose der Dermis oder anderer klinischer Hautzeichen kommt. Eine Progression der Vaskulopathie kann im Krankheitsverlauf zu digitalen Ulzerationen (DU), pulmonal- arterieller Hypertonie (PAH), Ektasie der Magengefäße und zu einer renalen Krise mit Ausbildung eines Hypertonus führen [15]. Eine genaue

Charakterisierung der initialen Veränderungen der Vaskulopathie stellen für die heutige Wissenschaft immer noch eine Herausforderung dar und es ist bisher nicht gelungen diese ausreichend zu verstehen. Unabhängig jedoch vom auslösenden oder verstärkenden Mechanismus der Vaskulopathie ist die Gefäßschädigung Resultat sowohl einer Aktivierung als auch der Apoptose von Endothelzellen sowie einer gestörten Permeabilität des Endothels mit konsekutiver Leukozytendurchlässigkeit [16]. Die mikrovaskulären Schädigungen führen zu einem „Remodeling“ der ursprünglichen Gefäßstrukturen mit einer Fibrosierung der Adventitia und einer Hypertrophie der Intima und Media. Hieraus resultiert eine progressive Verengung der Gefäßlumina bzw. eine Okklusion [17]. Kombiniert mit der Apoptose der Endothelzellen führt dieser Prozess in einem fortgeschrittenen Stadium der SSc zu einem Verlust der Kapillaren. Eine Hypoxie der umliegenden Gewebe resultiert aus den oben beschriebenen Veränderungen. Innerhalb der Gruppe der vasoaktiven Mediatoren scheint Endothelin-1 (ET-1) eine bedeutende Rolle zu spielen [18, 19]. ET-1 hat Einfluss auf die Vasokonstriktion und Proliferation, besitzt aber auch eine fibroindurative Wirkung.

### **1.2.2 Autoimmunität und Entzündung**

Die Schädigung des Endothels initiiert eine Leukozytenaktivierung. Perivaskuläre Infiltrate von T-Zellen, Makrophagen, Mastzellen und B-Lymphozyten werden zum Erkrankungsbeginn in den dermalen Veränderungen beobachtet. Die T-Zellen infiltrieren die von der SSc betroffenen Organe und induzieren dort die Sekretion einer Vielzahl von unterschiedlichen Zytokinen und Chemokinen. Interleukin-4 und Interleukin-13 begünstigen durch die Synthese von Kollagen die Entstehung der Fibrose [20]. Der exakte Mechanismus, der eine B-zellabhängige humorale Immunantwort induziert, ist bisher unklar. Verschiedene Hypothesen wie molekulares Mimikry oder eine Hyperaktivität von B-Zellen werden diskutiert um die Bildung von Autoantikörpern (AK) im Rahmen der SSc zu erklären. Im Speziellen handelt es sich bei den SSc-typischen AK um AK, welche sich gegen den Zellkern richten, man spricht von sogenannten antinukleären Antikörpern (ANA). Eine genauere Differenzierung der ANAs ergibt dabei Hinweise für das Vorliegen von anticentromeren AK (ACA) und/ oder anti- Topoisomerase-1 AK (anti- Scl 70). Epidemiologische Studien machen deutlich, dass ACA und anti- Scl 70 AK eine deutliche Assoziation mit den klinischen Subtypen der SSc aufweisen. So konnte in der DNSS Kohorte für 62 % der Patienten mit lcSSc der Nachweis für ACA geführt werden, während nur bei 16 % der Nachweis von anti-Scl 70 gelang. Hingegen zeigten sich bei Patienten mit dcSSc in 56 % der Fälle anti- Scl 70 AK und nur in 11 % der Nachweis von ACA. Hieraus kann abgelesen werden, dass der Nachweis von den oben beschriebenen AK hilfreich bei der Diagnosestellung und

Differenzierung der Subtypen der SSc ist. Welchen Beitrag die mit einer SSc assoziierten Antikörper bei der Entwicklung der Erkrankung liefern, ist letztendlich nicht ausreichend geklärt [10].

Neben der Dysfunktion der B-Zellen, führt eine Aktivierung dieser zu einer Freisetzung von Interleukin-6 (IL-6). IL-6 wiederum stimuliert Fibroblasten und begünstigt so eine Matrixsynthese. Der inflammatorische und autoimmune Aspekt der SSc, einschließlich der perivaskulären Entzündung, der Sekretion von Zytokinen, der Stimulierung von Autoantikörpern kann durchaus auch der initiale Mechanismus sein, der eine progressive Vaskulopathie und ein „Bindegewebsremodeling“ nach sich zieht.

### 1.2.3 Fibrose

Das kennzeichnende Krankheitsmerkmal stellt die eigentliche Fibrose dar. Diese wird am augenscheinlichsten durch Ausbildung einer Dermatosklerose, tritt aber auch an Herz, Lunge und Gastrointestinaltrakt (GIT) auf. Die Veränderung der regulären Bindegewebsarchitektur durch eine kollagenreiche extrazelluläre Matrix (ECM) führt zur Beeinträchtigung und Fehlfunktion der betroffenen Organsysteme. Die ECM ist essentiell für Erhaltung, Entwicklung und Reparatur der Organstrukturen. Eine Hochregulierung der ECM Produktion gehört zur physiologischen Wundheilung und zur Limitierung der selbigen. Die physiologische Wundheilung ist streng geregelt durch Zell-Zell Kontakte und lösliche Mediatoren. Zu den löslichen Mediatoren gehört der „Transforming Growth Factor Beta“ (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  wird von Thrombozyten, Monozyten/ Makrophagen, T-Zellen und Fibroblasten ausgeschüttet. Bei der Bindegewebsreparatur und Wundheilung aber auch bei der pathologischen Fibrogenese wie der hypertrophen Narbenbildung oder der SSc kommt TGF- $\beta$  eine wichtige regulatorische Rolle zu [21]. TGF- $\beta$  wiederum wird in der ECM latent verarbeitet. Hauptkomponente der ECM ist Kollagen, welches durch eine erhöhte Fibroblastenaktivität entsteht und induziert wird. Letztendlich beinhaltet die ECM unterschiedliche Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle und matrixmodifizierende Proteine. Diese stellen bedeutende Signale für eine Fibroblastenaktivierung und Kollagensynthese dar. Die Fibroblasten nehmen somit eine Schlüsselposition in der Fibrogenese, in der Organisation, Adhäsion und im „Remodeling“ des Bindegewebes ein [10]. Auch der Platelet-derived growth factor (PDGF) ist von Bedeutung in der Wundheilung. PDGF ist ein Stimulans für die Fibroblasten und kann somit Einfluss auf die Produktion von Kollagen und Fibronectin nehmen. Zusammenfassend ist das intensive Zusammenspiel aus Vaskulopathie,

progressiver Fibrose, Autoimmunität und Entzündung ursächlich für die Entstehung und das Fortschreiten der systemischen Sklerose.

### **1.3 Klinische Ausprägung**

Kennzeichnend für die systemische Sklerose ist die Sklerosierung der Dermis. Klassischerweise beginnt diese an den Fingern. Bei Erkrankungsbeginn jedoch ist die SSc aber zunächst durch Schwellungen und Rötungen der Phalangen geprägt. Klinisch spricht man von dem Bild der sogenannten „puffy fingers“. Diesem geht in der Regel ein RP als Frühsymptom der SSc voraus.

Die Diagnose eines RP ist klinisch zu stellen, denn bedingt durch die Vaskulopathie und einen Vasospasmus kommt zu einer farblichen tricoloren Veränderung der peripheren Akren. Das RP ist durch eine initiale Zyanose (Blauverfärbung), im Verlauf durch eine Minderdurchblutung mit einer Ischämie (blasse, weiße Haut) und durch eine reaktive Hyperämie (Rötung) gekennzeichnet. Digitale Ulzerationen können das Resultat der gestörten Mikrozirkulation sein. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es dann zu der eigentlichen Progression der Hautsklerose. Diese kann mit einem Verlust des Weichteilmantels der Fingerkuppen einhergehen. Liegen zudem Kontrakturen durch eine forcierte Hautsklerosierung vor, spricht man von „Madonnenfingern“. Nicht selten zeigt sich auch ein gestörtes Nagelwachstum. Die Nagelfalz ist makroskopisch durch eine Hyperkeratose mit Einblutungen des Kapillarbettes gekennzeichnet. SSc typische Veränderungen spiegeln sich auch im Gesicht der Patienten wider: neben einer Dermatosklerose der Gesichtshaut kommt es zum Verlust der Mimik der Patienten sowie zu einer Verkleinerung der Mundöffnung (Mikrostomie). Die Mikrostomie tritt mit einer verstärkten Längsfältelung der perioralen Haut auf, wegen der Ähnlichkeit im Aussehen spricht man von einem „Tabaksbeutelmund“. Auch das Frenulum zeigt sich nicht selten verstärkt sklerosiert. Die schon oben beschriebenen Veränderungen der Kapillarstrukturen können durch Ausbildung von Teleangieektasien deutlich werden. Diese finden sich häufig im Bereich des Gesichts, des Dekolletée- Bereiches und der Handinnenflächen [Abbildung 2].

Die Vaskulopathie der SSc und die gesteigerte Fibroblastenaktivität werden in den meisten Fällen nicht nur an der Haut deutlich, vielmehr komplizieren extrakutane Organmanifestationen den Krankheitsverlauf der Erkrankung.



**Abbildung 2: Typische klinische Ausprägung der SSc.**

A) Teleangiektasien, B) „Tabaksbeutelmund“, C) Madonnenfinger, D) Hyperkeratose der Nagelfalz mit sichtbaren Änderungen des Kapillarbettes, E) Digitale Ulzeration, F) Sklerosiertes Frenulum (Fotos aus Patientenstamm der Kerckhoff- Klinik Bad Nauheim).

Auch das Herz gehört zu den von der SSc betroffenen Organsystemen. Eine myokardiale Beteiligung ist zwar eher selten, dennoch können prinzipiell alle myokardialen Strukturen betroffen sein. Im Einzelnen kann es zu einer Störung und zu Veränderungen des Reizleitungssystems, des Myokards und des Perikards kommen. Klinischer Ausdruck einer kardialen Beteiligung können z.B. Palpitationen sein, elektrokardiografisch lassen sich u. a. Arrhythmien und Reizleitungsstörungen bei Patienten mit SSc nachweisen. In den meisten Fällen ist elektrokardiografisch von einer Störung im Sinne eines AV- Blockes auszugehen, aber auch ventrikuläre Arrhythmien sollten in einer Langzeit- EKG Messung ausgeschlossen werden. Myokardial bedingte diastolische und systolische Störungen können hinweisend für das Vorliegen einer kardialen Beteiligung bei der SSc sein. Eine myokardiale Beteiligung geht nicht selten mit einer Abnahme bzw. Störung der diastolischen Funktion einher, welche eine frühe fibrotische Veränderung des Myokards widerspiegeln kann. Charakteristisch für die kardialen vaskulären Veränderungen der SSc sind ausgeprägte Beeinträchtigungen in der Mikrozirkulation. Histopathologisch konnten auch hier Fibrosen nachgewiesen werden. Unabhängig von den späten Veränderungen der Fibrose stellt ein Vasospasmus der kleinen

Koronarien und Arteriolen eine bedeutende Rolle in einer frühen myokardialen Beteiligung bei der SSc dar [22]. Die Häufigkeit einer Arteriosklerose in den großen Koronarien bei SSc Patienten unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich von der Gesamtpopulation.

Ein letaler Verlauf der Erkrankung kann häufig durch eine pulmonale Manifestation bedingt sein. Hier unterscheidet man unterschiedliche Formen einer pulmonalen Beteiligung bei der SSc. Die klinischen Anzeichen allerdings wie Kurzatmigkeit, Reduktion der körperlichen Belastbarkeit Schwäche und Müdigkeit sind unspezifischer Natur. Daher gilt es in der weiteren Differentialdiagnostik eine interstitielle Lungenbeteiligung (ILD) von einer PAH abzugrenzen.

Das Spektrum bzw. die Ausprägungen einer ILD können von ganz milden fibrotischen Verläufen bis hin zu fulminanten Umbauten des Lungenparenchyms reichen. Sogenannte Milchglasveränderungen der Lungenstruktur in einer computertomografischen Bildgebung sprechen für einen akuten entzündlichen Prozess bei der SSc; man spricht dann von einer Alveolitis. Eine Alveolitis kann unbehandelt auslösend für eine Fibrosierung des Lungenparenchyms sein.

Bei der Pathogenese der PAH spielt erneut die schon angesprochene Vaskulopathie mit einer Fibrosierung der Intima und einer Mediaverdickung, eine wichtige Rolle. Resultierend aus der Lumeneinengung und der Aufrechterhaltung des Perfusionsdruckes kommt es zu einem hypertonen Druckanstieg. Im weiteren Verlauf kann es auch hier zur Okklusion der Gefäße kommen.

Eine Beteiligung des GIT bei SSc, in allen Abschnitten des Verdauungstraktes, ist häufiger als allgemein angenommen [23]. Dies ist entscheidend, da die Beeinträchtigung des GIT bei SSc ebenso wie eine ILD zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Mortalität der Patienten führt [24]. Aus der Beeinträchtigung aller GIT- Abschnitte ist eine vielfältige klinische Symptomatik abzuleiten. Dysphagie, Sodbrennen, Reizhusten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Obstipation, Meteorismus bis hin zur fäkalen Inkontinenz können klassische Symptome einer GIT- Beteiligung der SSc sein.

Eine renale Beteiligung bei der systemischen Sklerodermie ist auf verschiedene pathogene Aspekte zurückzuführen. Zur renalen Krise bzw. zum progressiven Verlust der Nierenfunktion (chronische Niereninsuffizienz) kommt es zum einen durch die Vaskulopathie und zum anderen durch die interstitielle Fibrose. Histologisch findet sich als Resultat der Vaskulopathie eine sogenannte „Zwiebelschalenhypertrophie“ der Intima. Schwerwiegend und ebenso lebenslimitierend ist die akute renale Krise. Geprägt ist diese durch ein rasches Versagen der glomerulären Filtration in Kombination mit einer malignen Hypertonie.

Außerdem kann es zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie kommen. Vor dem Einsatz von ACE- Inhibitoren war die renale Krise die häufigste Todesursache der SSc [25]. Im Krankheitsverlauf zeigen sich renale Krisen häufiger bei Patienten mit einem selteneren Subtyp, der dcSSc.

Wichtig für das frühe Diagnostizieren der SSc ist die genaue Kenntnis über sogenannte Frühsymptome der Erkrankung. Hier sind gerade in der Literatur neben dem RP Gelenkbeschwerden als initiale Anzeichen für die Entwicklung der Erkrankung beschrieben. In dem Lehrbuch Innere Medizin von Gerd Herold („Herold“) werden „lediglich“ Arthralgien als die klassischen peripheren Manifestationen beschrieben. Andere Lehrbücher führen Arthritiden als ein nur flüchtiges bzw. nicht relevantes Symptom auf [26, 27]. Im medizinischen Online- Portal „UpToDate“ oder im Lehrbuch Harrisons „Innere Medizin“ sind Arthritiden als echte Krankheitsmanifestationen beschrieben. Der Heterogenität der Lehrbuchmeinungen ist zu entnehmen, dass die periphere Gelenksymptomatik bei SSc nicht hinreichend differenziert ist und so aktuell Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion ist. Aktuelle Publikationen stützen die Hypothese einer bedeutenderen Stellung der floriden entzündlichen peripheren Gelenkmanifestationen. Diese werden im Einzelnen in der Diskussion behandelt.

Eine genaue Differenzierung der schon früh in der Erkrankung auftretenden Gelenkbeschwerden erscheint daher um so notwendiger, da Gelenkbeschwerden generell mit einer Immobilität einhergehen und bei entzündlichen Verläufen mit Destruktionen sogar zu einer Invalidität führen.

#### **1.4 Diagnostik**

Insbesondere beim Fehlen der für die systemische Sklerose charakteristischen dermatosklerotischen Hautveränderungen zum Erkrankungsbeginn („early SSc“) ist die Diagnosestellung der SSc nicht immer einfach, da die allgemein gültigen Klassifikationskriterien meist nicht erfüllt sind. Zudem handelt es sich bei der SSc um eine Multisystemerkrankung, bei der die Organsysteme auf unterschiedlichste Weise betroffen sein können und so kein einheitliches Krankheitsbild zu erwarten ist. Frühe klinische Signale für eine „early SSc“ sind die typischen Gefäß- (RP) und Blutveränderungen (Autoantikörper) sowie periphere Gelenkbeschwerden, die schon viele Jahre vor einer Beteiligung innerer Organe augenscheinlich werden können. Um das (sekundäre) RP als mögliches Zeichen einer Vaskulopathie (z.B. im Rahmen einer Kollagenose) von einem primären RP differenzieren zu können bedient man sich der Nagelbett-Kapillaroskopie. Die Nagelbett-Kapillarmikroskopie stellt die derzeit beste Methode zur Analyse von Mikrozirkulationsstörungen bei

rheumatischen Erkrankungen dar [28]. Eine Störung im Sinne einer mikrovaskulären Beteiligung ist pathognomonisch für bestimmte rheumatische Erkrankungen. Unter normalen Bedingungen oder beim primären RP (auszuschließen durch Kälteexpositionstest) zeigt das kapillarmikroskopische Bild ein reguläres Muster der Kapillarschlingen im Nagelbett. Im Gegensatz dazu sollte wie oben schon angesprochen bei Patienten mit einem sekundären RP sowie Veränderungen des kapillarmikroskopischen Bildes differentialdiagnostisch an eine bisher nicht diagnostizierte Kollagenose gedacht werden. Eine veränderte Gefäßarchitektur mit Riesenkapillaren, Hämorrhagien und einem Kapillarverlust mit avaskulären Arealen ist eine typische Veränderung, die bei mehr als 95 % der Patienten mit Sklerodermie auftritt [28]. Aber auch eine laborchemische Untersuchung auf krankheitstypische Autoantikörper ist zur Differentialdiagnostik und bei der Früherkennung einer SSc unabdingbar. Autoantikörper, bei der SSc antinukleäre Antikörper (ANA), können in über 95 % der SSc Patienten nachgewiesen werden [29]. Einzelne Subtypen von AK entsprechen dabei auch häufig bestimmten SSc Krankheitsformen. Eine der ANAs stellen die sogenannten ACA dar, diese sind charakteristisch für das Vorliegen einer lcSSc bzw. eines CREST- Syndroms. So können bei diesem Subtyp der SSc in 50 - 70 % der Fälle charakteristischerweise ACA nachgewiesen werden [30, 31]. Sogenannte SCL70 Antikörper hingegen sind weitgehend spezifisch für das Vorliegen einer dcSSc. So können nach aktueller Publikationslage bei 40 - 90 % der dcSSc Patienten SCL 70 nachweisbar sein [32, 33]. Hieraus folgernd spielen die sklerodermiespezifischen AK nicht nur eine Rolle in der primären Diagnosefindung sondern sind desweiteren ein hilfreiches Werkzeug zur Differenzierung der Subtypen und somit Evaluationsparameter für eine Organbeteiligung und die Erstellung der Prognose [34].

Eine führende Rolle bei Organdiagnostik stellt die Evaluation einer möglichen pulmonalen Beteiligung bei SSc dar. Hintergrund ist, dass ein nicht unwesentlicher Anteil der an SSc Erkrankten eine pulmonale Manifestation (Lungenfibrose, PAH) im Krankheitsverlauf der SSc entwickeln können, wobei diese auch unbehandelt die häufigste Todesursache bei SSc Patienten darstellt [35].

Daher gilt es in der klinischen Routine u.a. ein adäquates Screening zur Diagnose eines erhöhten pulmonalen Druckes zu gewährleisten. Eine nicht- invasive Screeningmethode zur Diagnose eines erhöhten pulmonal- arteriellen Druckes stellt die Echokardiographie dar. Die Echokardiographie liefert Informationen über den rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSD) und zusätzlich kann eine Hypertrophie und eine diastolische Dysfunktion des rechten Ventrikels erfasst werden. Weitestgehend von Experten anerkannt ist, dass bei einem erhöhten RVSD von 40 mmHg oder einer trikuspidalen Regurgitationszeit [VTR] von > 3 m/ sec eine

Sicherung des Befundes durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC) erfolgen muss [36].

Ein laborchemischer Screening-Parameter ist der Biomarker NT-pro-BNP. Dieser Marker stellt auch in seiner Höhe ein Korrelat für die Schwere bzw. Mortalität der PAH dar [37]. Einen zusätzlichen prädiktiven Wert liefern die 6-Minuten Gehtests. Diese dienen in der klinischen Routine neben einer Erfassung der Leistungsfähigkeit des Patienten bei Erstdiagnose auch einer Therapieerfolgskontrolle als Outcome-Parameter [38]. Goldstandard zur Erfassung einer PAH ist und bleibt zum aktuellen Zeitpunkt jedoch die invasive RHC [10].

Ergänzend ist der Lungenfunktionstest zu nennen, dieser gehört ebenfalls zur fundamentalen Diagnostik sowie zur Verlaufsbeobachtunguntersuchung einer pulmonalen Beteiligung im Sinne einer PAH aber auch der Lungenfibrose. Das Hauptaugenmerk liegt hier auf der Messung der sog. Diffusionskapazität (DLCO), diese liefert gerade bei einer ILD eine entscheidende Aussage zum Umfang der pulmonalen Fibrosierung. Ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Sicherung einer Lungenfibrose stellt die konventionell radiologische Bildgebung des Thorax dar. Eine wesentlich höhere Sensivität zur Diagnostik morphologischer Veränderungen des Thorax können durch eine High-resolution Computertomografie (HRCT) gewährleistet werden.

Häufigste und typische histologische Veränderung der SSc bedingten ILD ist die nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), jedoch gehört die Biopsie zur Differenzierung der fibrotischen Veränderungen nicht zu den Routineverfahren der ILD-Diagnostik.

Eine weitere sehr häufige Organmanifestation der SSc stellt die Beeinträchtigung des Gastrointestinaltraktes dar [23]. Schwierigkeiten in der Erfassung einer GIT Beteiligung bei SSc liegen in einem noch nicht ausreichend verstandenen Pathomechanismus und zum anderen in den limitierten diagnostischen Verfahren zur Sicherung einer Beteiligung bei SSc-Patienten. Zur Diagnostik einer Motilitätsstörung kann die Durchführung einer Manometrie sinnvoll sein. Zusätzliche Aussagen über die Kinetik des Ösophagus und die intestinale Motilität können durch eine konventionell- radiologische Barium- Schluckuntersuchung erfasst werden. Hinweise zu strukturellen Schäden der Magen Darm- Schleimhaut und Zeichen einer Fehlbesiedelung können hingegen durch eine Gastroduodenoskopie mit einer fakultativen Biopsieentnahme geliefert werden. Eine Fehlbesiedelung durch eine bakterielle Überwucherung mit konsekutiver Malabsorbtion kann auch non- invasiv durch die Durchführung eines H<sub>2</sub> Glukose- oder Lactulose-Atemtest nachgewiesen werden [10].

Eine renale Beteiligung der systemischen SSc beruht auf unterschiedlichen Krankheitsaspekten (chronische Vaskulopathie, interstitielle Fibrose, glomeruläre Schädigung) und kann daher durch eine akute renale Krise (SCR) aber auch durch einen langsam progredienten Verlust der Nierenfunktion charakterisiert sein. Die initial bedrohlichere renale Beteiligung stellt die SCR dar. Hintergrund ist, dass vor dem regelhaften Einsatz von ACE-Inhibitoren bei SSc- Patienten die SCR die häufigste Sklerodermie bezogene Todesursache bei SSc Patienten darstellte [25]. Primär ist die SRC eine klinische Diagnose, da sie durch eine exazerbierte maligne Hypertonie definiert ist. Einige zusätzliche differentialdiagnostische Maßnahmen können die Diagnose einer SSc bedingten renalen Krise stützen. Hierzu gehören unter anderem eine renale Biopsie, Bestimmung des Serum-Kreatininspiegels, die Kreatinin- Clearance und eine dopplersonografische Messung des Blutflusses [39]. Eine zusätzliche Eiweißbestimmung in der 24h- Sammelurinuntersuchung liefert einen Anhaltspunkt über eingetretene tubuläre und/oder glomeruläre Schädigungen durch die SRC und stellt so einen Prädiktor für die Mortalität da.

Die chronische Nierenbeteiligung ist durch ihren langsamen Progress charakterisiert und verläuft in der Regel subklinisch. Diagnostischer Standard ist hier die regelhafte Langzeitkontrolle der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie die Bestimmung des Serum-Kreatinins.

Welche Bedeutung die schon früh im Krankheitsverlauf auftretenden peripheren Gelenksbeschwerden beigemessen werden müssen und wie diese adäquat diagnostisch evaluiert werden können, stellt u. a. einen wesentlichen Punkt der Diskussion dieser Arbeit dar und daher wird an dieser Stelle auf dieses Kapitel verwiesen.

### **1.5 Therapie**

Aufgrund des fehlenden Verständnisses des Pathomechanismus und der im Krankheitsverlauf auftretenden unterschiedlichen Organmanifestation der SSc stellt eine medikamentöse Therapie dieser Erkrankung eine Herausforderung in der täglichen Routine dar. 2009 wurden daher erstmalig durch die Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Behandlung der SSc bzw. für die einzelnen Organsysteme veröffentlicht [40].

Das RP gehört zu den häufigsten Manifestationen der systemischen Sklerose. In erster Linie gehören hier allgemeine Maßnahmen zu den ärztlichen Prophylaxe- Empfehlungen. Daher muss hier notwendigerweise auf einen ausreichenden Wärmeschutz durch ausreichende Kleidung, ggf. der Einsatz von Wärmespendern hingewiesen werden [39]. Auch lokale Anwendungen mit CO<sub>2</sub>- Bädern, obwohl nicht in den Empfehlungen des EUSTAR

aufgelistet, können supportiv sinnvoll sein [41]. Vasodilanzien stellen den wichtigsten medikamentösen Pfeiler der Therapie der Raynaud- Attacken dar. Die Gruppe der verfügbaren Dihydropyridin- Calciumkanalblocker (CCB) gehört zu den am besten untersuchten Vasodilatoren zur Behandlung des RPs. Der Einsatz eines intravenösen Prostazyklin- Analogons wie Iloprost aber auch die oben schon beschriebenen CCBs führen zu einer Reduktion in der Häufigkeit und der Schwere der RP- Attacken. Für weitere vasodilatative Präparate wie Nitrate, Angiotensin-Converting-Enzym- (ACE)- Hemmer, Aggregationshemmer und Antioxidantien existieren positive Fallberichte. Diese therapeutischen Optionen stellen aber eine interessante medikamentöse Variante dar, da hierbei auch eine Nephroprotektion des Patienten mit SSc gewährleistet werden kann. Für den Einsatz im klinischen Alltag gilt insbesondere bei dem Gebrauch mehrerer vasodilatativer Medikamente eine Überwachung der möglichen Hypotonie.

DUs stellen die bedeutendste Komplikation einer akralen Minderperfusion dar. In kontrollierten Studien konnte der Nachweis erbracht werden, dass die intravenöse Applikation von Iloprost (Prostaglandinanalogen) die Zahl der digitalen Ulzera reduziert und die Heilung von floriden digitalen Ulzera beschleunigt [42]. Für den sogenannten Endothelin- Rezeptor Antagonisten (ERA) Bosentan konnte keine Beschleunigung in der Abheilung von DUs nachgewiesen werden [43]. Eine Reduktion eines Auftretens sowie die Verlängerung des Zeitraums bis zum Neuauftreten derselben konnten aufgezeigt werden [43]. Einen weiteren wichtigen therapeutischen Einsatz finden die ERA auch in der Behandlung der PAH. So konnte der duale ERA Bosentan ein Überleben über mind. 12 Wochen bei SSc- PAH signifikant verbessern [44]. Ähnliche Ergebnisse konnten für die idiopathische PAH bezüglich des selektiven ERA Sitaxentan um Ambrisentan nachgewiesen werden [45, 46]. Zu erwähnen ist jedoch, dass die Mehrzahl der Studien hauptsächlich an Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH) durchgeführt wurde und zum Zeitpunkt der Analyse nur der duale ERA Bosentan an einer reinen „Connective tissue disease“ (CTD)-Kohorte untersucht werden konnte [47]. Auch für Phosphodiesterase- 5 Hemmer (5- PDE) wie Sildenafil konnte in klinischen Studien eine signifikante Verbesserung des 6-Minuten Gehtestes (6MWT) und verschiedener funktioneller Indizes bei Patienten mit PAH unterschiedlicher Entität belegt werden [48, 49]. Klinische Zeichen einer PAH können u.a. Husten und Dyspnoe sein. Findet man diese Symptome bei Patienten mit SSc, muss differentialdiagnostisch auch an das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung gedacht werden. Sollte eine aktive interstitielle Lungenbeteiligung im Sinne einer Alveolitis vorliegen, besteht nach aktuellen Leitlinien auch weiterhin die Indikation für den Einsatz von Cyclophosphamid unter Berücksichtigung von dessen

Toxizität [50, 51]. In zwei randomisierten klinischen Studien konnte eine signifikante Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und Dyspnoe unter dem Einsatz von Cyclophosphamid nachgewiesen werden; ein signifikanter Anstieg der Diffusionskapazität (DLCO) wurde hingegen nicht beobachtet [50, 52].

Ebenso wie bei den diagnostischen Optionen sind auch die therapeutischen Optionen einer GIT- Beteiligung limitiert. Hier besteht lediglich seitens des EUSTAR eine Empfehlung zur Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPI). Die Empfehlung beruht auf Metaanalysen basierend auf internistischen Therapierichtlinien zur gastroösophagealen Refluxerkrankung. Kontrollierte randomisierte Studien für die SSc sind bisher nicht publiziert. PPIs sollten daher zur Prophylaxe der gastroösophagealen Refluxerkrankung, von ösophagealen Ulzera und Strikturen eingesetzt werden [53]. Auf allgemeininternistischen Erfahrungen beruht auch die Empfehlung, dass eine Malabsorption bedingt durch eine bakterielle Überwucherung als eine der Komplikationen der GIT- Beteiligung durch den Einsatz intermittierender Antibiotikagaben (Chinolone, Amoxycillin) therapiert werden kann. Prokinetika wie Metoclopramid und Erythromycin sollten bei Vorliegen einer Motilitätsstörung individuell ausgetestet werden [51].

Erfreulicherweise ist in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang in der Häufigkeit der akuten renalen Manifestationen der SSc zu verzeichnen gewesen. Dieses wird dem mittlerweile konsequenten Einsatz von ACE- Inhibitoren bei SSc Patienten zugeschrieben. Daher ist trotz fehlender klinischer Studien seitens der Expertenkommission der prophylaktische und präventive Einsatz von ACE- Hemmern vorgeschlagen worden. Zudem zeigten prospektive Analysen mit Captopril und Enalapril eine deutlich verbesserte Überlebensrate der Patienten nach 5 Jahren. Ein weiterer Faktor zur Reduktion der renalen Krisen ist der reduzierte Einsatz von Steroiden. Denn retrospektive Studien wiesen nach, dass der Einsatz einer erhöhten, mehrmonatigen Steroidtherapie mit einem gesteigerten Risiko für eine renale Krise einhergeht. Für Patienten mit Steroidtherapie bestehen daher die Indikationen zur engmaschigen Überwachung von Nierenfunktionsparametern und des Blutdruckes [40].

Da die Namensgeber der Erkrankung die fast obligat vorkommenden sklerosierenden Hautmanifestationen sind, wurden auch die therapeutischen Optionen zur Behandlung der Hautfibrose geprüft. Aufgrund der Heterogenität der publizierten Daten ist die Evidenzlage zur Verbesserung der dermalen Manifestationen sehr begrenzt. Daher konnte die Expertengruppe sich nur zu einem vorsichtigen Bekenntnis für den Therapieeinsatz von MTX

entscheiden – mit der Prämisse, dass diese Entscheidung nicht gleichzusetzen ist mit einer Empfehlung für MTX als generelle Basistherapie der SSc.

In den letzten Jahrzehnten wurden neben MTX diverse „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) in individuellen Arzneimittelheilversuchen bzw. nicht kontrollierten Studien getestet. Hier muss betont werden, dass die existierenden immunsuppressiven oder immunmodulierenden Medikamente der Rheumatologie einen nachweisbaren signifikanten Effekt auf die Grunderkrankung bisher schuldig geblieben sind. Daher werden an dieser Stelle kurz mögliche therapeutische Ausblicke und Therapieansätze aufgeführt.

Aktuell läuft eine große multizentrische Phase III Studie, in der Patienten mit sehr schweren Verläufen der SSc mit einer Hochdosisimmunablation mit Cyclophosphamid und anschließender autologer Stammzelltransplantation therapiert werden [<http://www.astistrial.com/>]. Ergebnisse des ASTIS trials (autologous stemcell transplantation international scleroderma trial) sind aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Rekrutierungsphase noch nicht veröffentlicht.

Ein weiteres interessantes therapeutisches Target stellt Imatinib, ein sogenannter Tyrosinkinase Inhibitor dar. Imatinib ist bisher für die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie sowie zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren zugelassen. Das bemerkenswerte dieser Substanz ist, dass Imatinib u. a. die Tyrosinkinase-Aktivität des PDGF-Rezeptors und aber auch die Aktivität von TGF- $\beta$  hemmt und somit Einfluss auf die Kollagensynthese nehmen kann. Im Mausmodell konnte eine Inhibition der Kollagensynthese bereits nachgewiesen werden [54]. Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie sind allerdings ebenfalls noch nicht publiziert.

Mögliche therapeutische Optionen der peripheren skelettalen Beschwerden werden im Kapitel der Schlussfolgerung mitbehandelt.

### **1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Obwohl in der Literatur neben dem RP periphere Gelenkbeschwerden zu den frühen und häufigen Manifestationen der SSc gerechnet werden [55] und obwohl die hieraus resultierenden Veränderungen zu einer Funktionseinschränkung im Alltag der Patienten führen können, spielt die Diagnostik bzw. Therapie im klinischen Alltag der Rheumatologen eine eher untergeordnete Rolle. Hierfür verantwortlich ist das noch fehlende Verständnis über den Pathomechanismus sowie eine fundierte Einschätzung der Relevanz der peripheren Gelenkbeschwerden aber auch die fehlenden adäquaten evidenz- basierten Therapieoptionen. In einer vorausgegangenen retrospektiven Arbeit unserer Arbeitsgruppe [56] konnte gezeigt werden, dass eine periphere Gelenkbeteiligung häufiger ist und möglicherweise eine höhere Relevanz besitzt, als dies unter Berücksichtigung der aktuellen Lehrbuchliteratur erwartet werden konnte. Die Rationale dieser Arbeit ist daher eine systematische Literaturanalyse der Evidenz zum Vorhandensein der peripheren Gelenkbeschwerden. Entgegen der aktuellen Lehrbuchmeinungen (siehe 1.3) und im Gegensatz zur täglichen klinischen Routine und aktuell verfügbaren Publikationen soll außerdem geklärt werden, ob von einer Arthritis als mögliche Ursache dieses skelettalen Beschwerdekomples auszugehen ist. Da das Vorkommen eines peripheren inflammatorischen skelettalen Befalls bisher nicht ausreichend definiert wurde und die Angaben in der Prävalenz für Arthritis in der Literatur deutlich divergieren (zw. 9 % [57] und 61 % [58]), ist das Ziel der hier vorgelegten Metaanalyse und des systematischen Reviews, ausreichend Hinweise für eine arthritische Manifestation darzulegen und ihre Häufigkeit zu analysieren. Nur ein genaues Verständnis und Kenntnis eines skelettalen Befalls macht es möglich, angemessene therapeutische Ansätze zu entwickeln. Dahingehend wird der Schwerpunkt dieser Arbeit darauf gelegt, die folgenden Fragestellungen zu thematisieren:

1. Gibt es entgegen der aktuellen Lehrbuchmeinungen eine arthritische Gelenkmanifestation der SSc?
2. Ist die Arthritis als integrativer Befund der SSc zu werten oder handelt es sich bei der Arthritis in SSc um eine Koinzidenz zweier Erkrankungen im Sinne eines Overlap-Syndroms RA/SSc?
3. Wie hoch liegt die Prävalenz für eine Arthritis bei SSc- Patienten; wird diese als Manifestation der SSc unterschätzt?
4. Wie ist die Verteilung des skelettalen Befalls in den SSc-Subtypen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Metaanalyse und systematischer Review**

Um eine ausgewogene Literaturübersicht und eine statistische Analyse zu dem Thema Arthritis bei Patienten mit SSc anbieten zu können, wurden die Metaanalyse und der systematische Review als Verfahren der Wahl für diese Arbeit herangezogen. Unter einem systematischen Review versteht man eine Literaturrecherche, welche sich auf eine einzige klar formulierte Frage konzentriert (hier: Häufigkeit einer peripheren Arthritis bei SSc-Patienten). Hiernach werden alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden (siehe unten) identifiziert, ausgewählt, kritisch bewertet, die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv aufgelistet und zusammengefasst. Eine Metaanalyse beinhaltet, dass Ergebnisse von einzelnen, systematisch ausgesuchten Artikeln zum selben Thema mathematisch zu einem Gesamtergebnis verbunden werden. Da die Grundlage einer Metaanalyse die systematische Literaturübersicht ist, ermöglicht die Metaanalyse die Erfassung der gesamten vorhandenen Evidenz und deren Bedeutung (Primär- Daten). Im Fall der Häufigkeit von Arthritiden bei SSc- Patienten ist dies besonders sinnvoll, da einzelne Studien zu klein sind um einen Effekt beweisend aufzuzeigen, aber als Gruppe diesen Effekt definieren können. Durch die Synthese der gesammelten Primär- Daten kann die Aussagekraft zur Arthritis bei SSc- Patienten deutlich gesteigert werden. Eine mögliche Schwachstelle von Metaanalysen stellt die individuelle wissenschaftliche Qualität der einzelnen Studien dar. Um die individuelle wissenschaftliche Qualität einzelner Studien zu prüfen und beurteilen zu können kann z.B. der Nutzen bestimmter Score- Systemen hilfreich sein. Für die Fragestellung dieser Arbeit eignete sich die Anwendung des geläufigsten Score Systems dem Jadad-Scores [59] nicht, da es sich bei dieser Arbeit nicht um Untersuchung einer interventionellen Fragestellung handelt. Ein zweites Problem kann der sogenannte Publikationsbias darstellen. Hierunter versteht man einen selektiven Einschluss von Studien, d.h. das Arbeiten mit einem „statistisch signifikanten Ergebnis“ eher von Journalen publiziert werden als „negative Ergebnisse“. Dies kann zu einer Überschätzung der Effektgröße in der Metaanalyse führen. Da die Effektgröße im Bezug auf eine Arthritis bei SSc- Patienten der angebenen einzelnen Studien teilweise stark variiert, obwohl diese klinisch homogen sind, spricht man von einer statistischen Heterogenität. Basierend auf diesem Hintergrund wurde die quantitative Synthese basierend auf dem „random-effects“ Modell durchgeführt. Dieses Modell geht davon aus, dass nicht ein, sondern mehrere Werte für die Effektgröße plausibel

sind. Anhand der Anzahl der Studienteilnehmer wurde für die einzelnen Studien ein Gewicht errechnet, das den Einfluss der jeweiligen Studie auf das Gesamtergebnis bestimmt.

Um eine adäquate Qualität dieses systematischen Reviews und der Metaanalyse zu gewährleisten, wurden diese Untersuchungen in Anlehnung an die PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) Leitlinien (ehemals „QUOROM- Statement“) [60, 61] bzw. einem Strukturplan nach Cochrane- Standard durchgeführt [62].

### **2.2 Kriterien systematischer Review**

Das Literatur Online-Portal PubMed wurde nach Studien zur Arthritis bei SSc durchsucht. Die Suche wurde mit Fachbegriffen (z.B. Sklerodermie, systemische Sklerose, Arthritis, Hand- und Fußbeteiligung) in verschiedenen Kombinationen durchgeführt. Eine Gesamtsumme von 2609 Treffern wurde erzielt. Originalartikel, welche nicht in englischer Sprache verfasst wurden und Artikel, deren Thema sich nicht mit der Arthritis in Zusammenhang mit SSc befasste, wurden ausgeschlossen. 35 geeignete Volltextartikel wurden durch zwei unabhängige Untersucher (PD Dr. med. R. Dinser, T. Schmeiser) gelesen und bewertet. 22 Arbeiten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es handelte sich hierbei um Arbeiten, in denen keine Kohortenstudien sondern Fallberichte publiziert wurden aber auch um Studien mit einer Kohorte mit weniger als 20 SSc- Patienten. Arbeiten, in denen keine eindeutige Differenzierung zwischen Arthritis und Arthralgie vorgenommen wurde, wurden ebenso ausgeschlossen wie Reviews. Die Studien, die in die quantitative Synthese eingeschlossen werden konnten, wurden in der Metaanalyse aufgelistet (siehe Ergebnisteil, Abbildung 3).

### **2.3 Kriterien Metaanalyse**

Das Literatur Online-Portal PubMed wurde nach Studien zur Arthritis bei SSc durchsucht. Die Suche wurde wiederum mit Fachbegriffen (z.B. Sklerodermie, systemische Sklerose, Arthritis, Hand- und Fußbeteiligung) in verschiedenen Kombinationen durchgeführt. Eine Gesamtsumme von 2609 Treffern wurde gefunden. Originalartikel, die nicht in englischer Sprache verfasst wurden und Artikel, deren Thema sich nicht mit der Arthritis in Zusammenhang mit SSc befasste, wurden ausgeschlossen. 36 geeignete Volltextartikel wurden durch zwei unabhängige Untersucher (PD Dr. med. R. Dinser, T. Schmeiser) gelesen und bewertet. 29 Arbeiten mussten ausgeschlossen werden, da die dort untersuchten Patienten die 1980 erschienen Preeliminationskriterien oder die Kriterien nach LeRoy zur SSc nicht erfüllten, es sich nicht um Kohortenstudien sondern um Fallberichte handelte oder um

Arbeiten mit einer Kohorte mit weniger als 20 SSc- Patienten. „Reviews“ wurden ebenso ausgeschlossen wie Arbeiten, in denen keine eindeutige Differenzierung zwischen Arthritis und Arthralgie vorgenommen werden konnten und Studien, in den die Arthritis nicht nach klinischen oder radiologischen Gesichtspunkten erfasst wurde (siehe Ergebnisteil, Abbildung 4).

Im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit war ich für den Aufbau und die Pflege des DNSS Registers für das Zentrum Bad Nauheim in Zusammenarbeit mit Dr. med. P. Saar verantwortlich. Aus diesem Register wurde eine retrospektive Datenanalyse in Bezug auf eine arthritische Manifestation aller verfügbaren stationären SSc- Patienten im Jahre 2008 durchgeführt [56]. Diese Ergebnisse wurden zusätzlich in die Auswertung der Metaanalyse aufgenommen. Von den in die Metaanalyse eingeschlossenen untersuchten Patienten mit und ohne Arthritis wurde der Anteil ( $p$ ) an Patienten mit Arthritis bestimmt. Die Standardabweichung der Anteile wurde durch  $\sqrt{p(1-p)/N}$  berechnet, wobei  $N$  der Stichprobenumfang war. Die Konfidenzintervalle der Werte wurden mit einer Standardabweichung von  $p \pm 1.96 \cdot$  berechnet. Die Korrektur für die Stetigkeit wurde durch die Subtraktion von  $0,5/n$  vom unteren und Addition von  $0,5/N$  vom oberen Stichprobenumfang angewandt.

Für die statistische Analyse wurde die R Software (<http://www.r-project.org/>) inklusive dem Softwarepaket „rmeta“ verwendet. Für die Durchführung der Metaanalyse wurde von „rmeta“ ein Random Effektansatz gewählt. Die Standard „Summary Statistik“ wurde kalkuliert und Forest und Funnel Plots wurden angelegt.

Die statistische Auswertung der Metaanalyse wurde in Kooperation mit dem Institut für medizinische Informatik (Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse des systematischen Reviews

Die Durchführung und die Ergebnisse der Literatursuche für den systematischen Review werden in Abbildung 3 veranschaulicht.

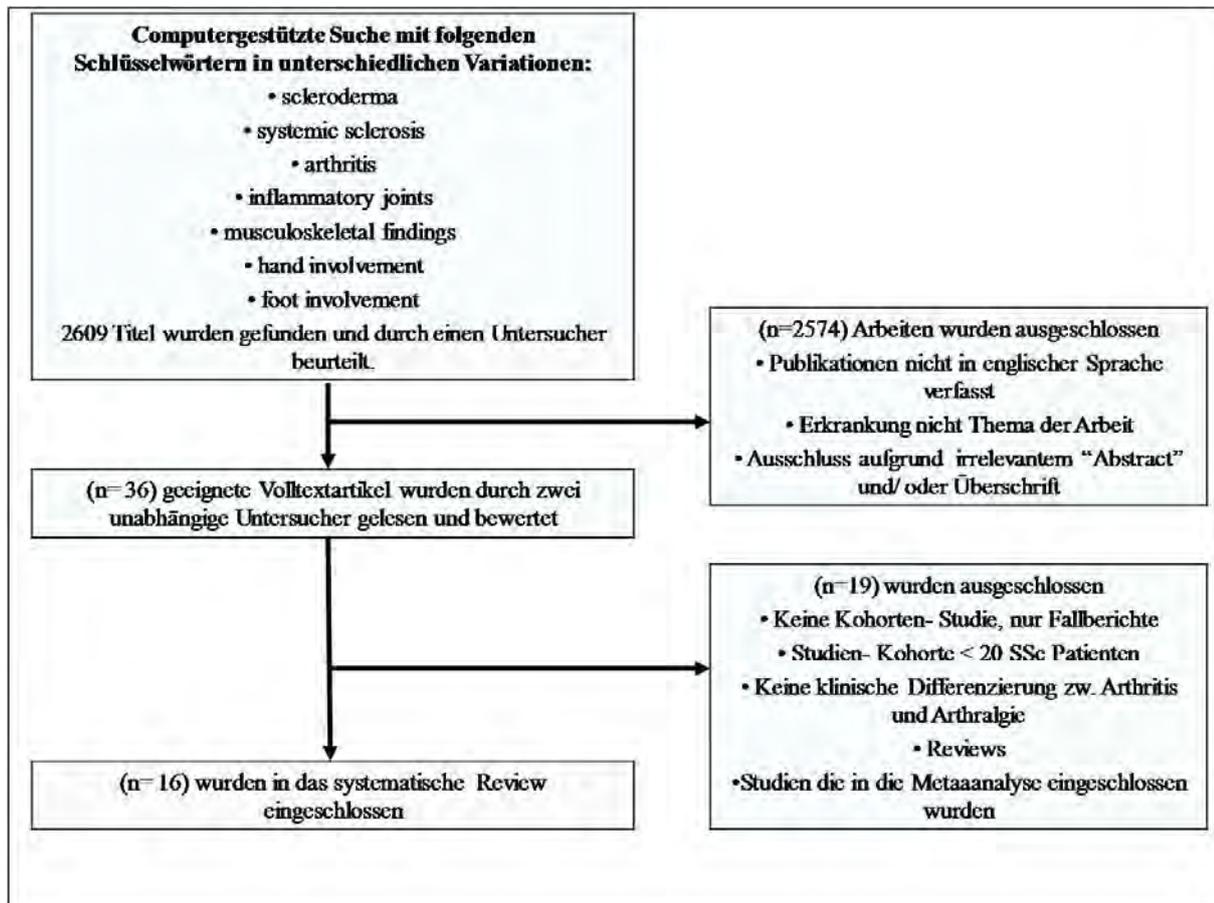


Abbildung 3: „Flow- Diagramm“ zur Gliederung des systematischen Reviews.

Zu den in das systematische Review eingeschlossenen Publikationen gehören sowohl Manuskripte, die vor Festlegung der Preliminationskriterien von 1980 verfasst wurden, aber auch Arbeiten, die eine Unterscheidung der Subtypen nach aktuell gültigen Klassifikationskriterien erlauben, jedoch aber mindestens eine der weiteren Ausschlusskriterien erfüllen. Daher werden im ersten Abschnitt des Kapitels die Arbeiten vor der Veröffentlichung der Klassifizierung aufgeführt, die nach Festlegung der Preliminationskriterien publizierten Arbeiten dann im zweiten Abschnitt zusammengefasst.

Bei relativ später Entwicklung der Klassifizierung sowie Entdeckung der spezifischen AK (ACA und Scl- 70 AK) der systemischen Sklerodermie ist darauf hinzuweisen, dass die vorher publizierten Studien keine sauber definierte bzw. einheitliche

Untersuchungspopulation aufweisen können. Auf Grund dieser Problematik ist die Validität dieser Publikationen durchaus kritisch zu werten.

Zu den ersten erschienenen Publikationen vor Einführung der heute noch gültigen Klassifikationskriterien zur peripheren Gelenkbeteiligung bei SSc gehören Arbeiten von Boyd et al. (1954), Jablonska et al. (1959), Tuffanelli et al. (1961) und Rodnan (1962) [55, 63-65]. Alle vier Forschergruppen fanden dabei Hinweise für das Vorliegen einer arthritischen Manifestation bei SSc. Allerdings schwanken die Daten in der Prävalenz der (radiologischen) Arthritiszeichen sehr stark (3 %- 54%). So konnten in der durch Rodnan untersuchten Studienpopulation (29 SSc-Patienten) nur bei einer Minderheit von 3 % radiologisch zystische oder destruktive Läsionen (Erosionen) gesichert werden [65]. Eine ähnliche Prävalenz für das Auftreten von Arthritiden bei Patienten mit SSc war auch schon zuvor 1959 durch Jablonska et al. [64] beschrieben worden. In dieser Untersuchung war eine Unterteilung der Studienpopulation in eine Gruppe mit Akrosklerose (n= 33) und diffuser Sklerodermie (n= 12) erfolgt. Hier ist anzufügen, dass zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Publikation divergierende Auffassungen zu den beschriebenen Formen Akrosklerose/ diffuse Sklerodermie diskutiert wurden, und dass seitens der Autoren keine unterschiedliche Entität der Erkrankungen abgegrenzt werden konnte. Entscheidend ist unabhängig von den Subpopulationen, dass sich radiologische Veränderungen identisch zu den Veränderungen einer chronischen Polyarthritiden bei zwei Patienten (4 %) mit der diffusen und bei drei (9 %) mit einer Akrosklerose zeigten.

Im Gegensatz zu den Prävalenzergebnissen von Jablonska und Rodnan steht die retrospektiven Studie von Boyd et al. [63]. Hier wurden konventionell radiologische Bilder von 63 Sklerodermiepatienten untersucht und ausgewertet. In 31 der Fälle waren auch radiologische Aufnahmen verschiedener Gelenke (Knie, Schultern, Hände und Füße) erfolgt. 14 Patienten zeigten dabei einen unauffälligen Befund. 54 % (n= 17) wiesen jedoch radiomorphologische Veränderungen, die denen einer rheumatoiden Arthritis gleichen, auf.

Auch in der zu diesem Zeitpunkt größten Untersuchung basierend auf den Daten von 727 Sklerodermie Patienten der Mayo Klinik aus einem Zeitraum von 1935 - 1958 durch Tuffanelli et al. [55] konnten in der konventionellen Bildgebung arthritische Veränderungen der kleinen peripheren Gelenke beschrieben werden; eine genaue Evaluation der Häufigkeit in der Bildgebung war nicht in der Publikation veröffentlicht worden. Allerdings wurde eine klinische arthritische Manifestation der SSc in 12 % der Kohorte gefunden. Des Weiteren beschrieb Tuffanelli et al., dass eine Bewegungseinschränkung der Gelenke die häufigste Krankheitsausprägung in ihrer Beobachtung gewesen sei. Ursächlich waren hier auch

Ankylosen einzelner Gelenke neben kontraktile Deformitäten und durch die Dermatosklerose bedingte mechanische Restriktionen; eine genaue Zahl der ankyloierten Gelenke war nicht publiziert worden.

Rodnan wiederum und Medsger waren ebenfalls die Ersten, die 1968 bei 36 Patienten mit PSS das suprapatelläre Synovium bioptisch untersuchten und die Ergebnisse publizieren konnten [66]. In 81 % der Proben konnte dabei eine Infiltration von inflammatorischen Zellen (Plasmazellen und Lymphozyten) in das Synovium beobachtet werden. Die in den Biopsieproben offensichtlichen entzündlichen Veränderungen entsprachen dabei den entzündlichen Veränderungen wie man sie klassischerweise bei einer Arthritis findet.

Radiologische Untersuchungen von Händen und Handgelenken wurden von 24 Patienten mit Sklerodermie durch Rabinowitz et al. [67] retrospektiv analysiert. Einschlusskriterium für eine Untersuchung der konventionellen Bildgebung waren arthralgieforme bzw. arthritische Beschwerden der SSc Patienten gewesen. Hierbei imponierte klinisch ein Patient mit einem Bild identisch einer RA. Ob es sich hierbei möglicherweise um eine Überlappungserkrankung nach heutigen Kriterien handelt ist der Publikation nicht zu entnehmen. Arthritische Kollateralphänomene wie eine gelenknahe Osteoporose konnte bei 8 % beobachtet werden. Allerdings brachte Rabinowitz eine Limitierung in der Beurteilung der Osteoporose aufgrund der Subjektivität dieses Kriteriums zum Ausdruck. Eine Gelenkspaltverschmälerung als ebenfalls unspezifisches Zeichen wurde in 46 % der Patienten nachgewiesen. Hauptmanifestationsort einer Gelenkspaltverschmälerung war dabei das Radiokarpalgelenk. Erosionen unterschiedlicher Größe und Lokalisation wurden bei 50 % der Patienten nachgewiesen. Dabei fanden sich bei 29 % der Patienten radiologische Zeichen passend auch zu dem Befund einer rheumatoiden Arthritis.

1979 wurden durch Lovell et al. [68] konventionell radiologisch bei 11 von 24 Patienten (46 %) Hinweise für eine entzündliche periphere Gelenkbeteiligung bei Patienten mit einer SSc gefunden. Die in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wiesen die nach heutigen Kriterien gültigen Hautveränderungen sowie viszerale Manifestationen, welche nicht näher definiert wurden, auf. Eine gelenknahe Osteoporose wie schon bei Rabinowitz et al. beschrieben wurde auch in der Untersuchung von Lovell beobachtet (38 %), eine Gelenkspaltverschmälerung bei 25 % der Fälle. Erosionen zeigten sich bei 21 % der Patienten.

Die durch Bassett et al. [69] und Blocka et al. [70] 1981 durchgeführten Studien waren die ersten Arbeiten nach Veröffentlichung der durch die ACR publizierten SSc- Kriterien gewesen. Im nun folgenden zweiten Teil der Ergebnisse des systematischen Reviews

beziehen sich die untersuchten Studienpopulation in den Publikationen daher immer auf die durch die ACR- festgelegten Kriterien und erleichtern somit die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten.

Sowohl in der von Basset als auch in der durch Blocka durchgeführten Untersuchung war konsequent der Ausschluss von Patienten mit einer Overlap- Erkrankung sowie der Ausschluss der Patienten erfolgt, die einen positiven Nachweis für die MCTD typischen AK aufwiesen.

In der Longitudinal- Studie konnten Blocka et al. [70] 33 Patienten mit einer systemischen Sklerose und sieben Patienten mit einem CREST- Syndrom über einen Zeitraum von 29 bzw. 30 Monaten konventionell radiologisch untersuchen. Zu erwähnen ist, dass die CREST Patienten „nur“ mindestens 3 der klinischen Zeichen aufweisen mussten. Eine initiale Evaluation war von 65 Patienten erfolgt. Eingeschlossen wurden 55 Personen mit SSc und 10 mit einem CREST- Syndrom. Eine Follow up Untersuchung konnte von 40 Patienten durchgeführt werden. RA- ähnliche Läsionen der MCP- Gelenke und/ oder des Processus styloideus wurden bei 9 % der Patienten mit PSS nachgewiesen. Eine gelenknahe Osteoporose als sekundäres Merkmal für ein inflammatorisches Geschehen zeigte sich bei 4 % der Patienten mit einer SSc. In der Gruppe der CREST- Patienten wurden keine erosiven Veränderungen und keine Demineralisierungen der Gelenkstrukturen beobachtet.

Von Bassett et al. wurden konventionell- radiologische Bilder des Thoraxes, der Hände und Füße von 55 Patienten mit SSc begutachtet. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen dabei die durch die ACR- Kriterien geforderte Hautsklerosierung proximal der Fingergrundgelenke auf. Im Gegensatz zu der Studie von Blocka wurden hier zusätzlich Patienten mit der klassischen Klinik eines CREST- Syndrom ebenfalls ausgeschlossen.

Bildgebende Hinweise für das Vorliegen einer Arthritis konnten bei 12 der 55 Patienten (22 %) gefunden werden. Diese radiologischen Veränderungen reichten von lokalisierten Läsionen bis zu generalisierten Destruktionen. Es zeigten sich neben Erosionen in den für die RA eigentlich klassischen Gelenken (Processus styloideus, Metacarpalgelenk) auch Erosionen der Radiocarpalgelenke und der Interphalangealgelenke.

Brun et al. [71] untersuchten 1983 radiologisch die Hände von 41 SSc- Patienten in ihrer dermatologischen Klinik. Als unspezifisches Arthritiszeichen wurde bei neun Patienten eine juxtaartikuläre Osteoporose nachgewiesen; direkte Arthritiszeichen im Sinne von Erosionen der Carpi und/oder der distalen interphalangeal (DIP)- Gelenke wiesen acht Patienten (20 %) auf.

Aus einer Kohorte von 300 Sklerodermie Patienten wurden 34 Patienten mit einer Anamnese von peripheren Gelenkbeschwerden durch Misra et al. [72] prospektiv auf das Vorliegen einer Arthritis untersucht. Die Gelenkbeschwerden bei SSc stellten bei dieser Untersuchung das Einschlusskriterium dar. Neben einer klinischen Beurteilung wurden auch apparative diagnostische Verfahren wie eine radiologische Bildgebung der Hände, eine Skelettszintigrafie und Thermografie zur Evaluation einer Arthritis bemüht. Klinische Zeichen für eine Synovitis konnten dabei bei 30 (88 %) der Patienten festgestellt werden. Allerdings sind die erhobenen hohen prozentualen Zahlen auf einen Selektionsbias zurückzuführen. Auf die gesamte Untersuchungspopulation bezogen läge die Prävalenz für eine Synovitis bei 10 %. Konventionell radiologisch wurden bei 10 (29 %) der Patienten erosive Veränderungen mit unterschiedlicher Ausprägung und Lokalisation beschrieben. Es zeigten sich wie auch schon durch Bassett et al. [69] beschriebene RA-typische Erosionen des Prozessus styloideus ulnaris und der MTP Gelenke. Bei drei Patienten wurden aber auch RA-unspezifische erosive Läsionen an den ersten Carpometacarpalgelenken nachgewiesen.

Um unterschiedliche Krankheitsmanifestationen bei drei Overlap- Patienten (SSc/ RA) zu untersuchen wurden diese in einer Arbeit von Zimmerman et al. [73] mit 20 lcSSc Patienten und 120 RA- Patienten verglichen. Die SSc- Kontrollgruppe wurde auf klinische Zeichen einer RA untersucht, dabei wiesen vier Patienten eine symmetrische Arthritis der Carpal-, Metacarpophalangeal- oder Interphalangeal- Gelenke auf. Drei dieser Patienten wiesen dabei eine Arthritis von mehr als drei klinisch entzündlich veränderten Gelenken auf. Erosionen waren bei keinem der eingeschlossenen Patienten nachgewiesen worden.

In einer ersten Arbeit von La Montagna et al. [74] wurden 2002 retrospektiv klinische und radiologische Manifestationen von 100 SSc Patienten untersucht. Hiernach klagten zum Zeitpunkt der Erstevaluation der Patienten 43 % über eine Fußbeteiligung bei systemischer Sklerose. Weitere 47 % entwickelten im Krankheitsverlauf eine Fußmanifestation. Zu den unterschiedlichen klinischen Ausprägungen der untersuchten Studienpopulation gehörten eine nekrotisierende Raynaud- Problematik, Sehnenreiben („Friction rub“), ein erhöhter „modified Rodnan- Skin Score“ (mRSS) und Gelenkbeschwerden. Arthralgien der Füße wurden dabei von der selektierten SSc Kohorte von La Montagna häufiger geschildert als Arthralgien der Hände (22 von 94 gegenüber 9 von 100 Patienten). Eine klinische Arthritis konnte in einem retrospektiven Überwachungszeitraum von 1979 - 2000 bei 25 % an den Füßen und bei 23 % der Hände der Patienten nachgewiesen werden. Radiologisch konnten allerdings erosive Läsionen der Hände häufiger detektiert werden als an den Füßen (Füße: 4 % [n= 50], Hände: 20 % [n=51]).

In einer marokkanischen Kohortenanalyse von Allali et al. [75] wurden 46 Patienten mit einer SSc untersucht. Einschlusskriterium zum Vorstellungszeitpunkt waren klinische Synovitiden an vier oder mehr peripheren Gelenken. Alle Patienten erfüllten die Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose von 1980 [76]. 12 der Patienten waren allerdings an Overlap-Syndromen erkrankt (Overlap- Syndrom RA/SSc = 2, Systemischer Lupus erythematoses [SLE]/SSc = 3, Polymyositis/SSc = 3, Sjögren Syndrom/SSc = 4). Untersucht wurden konventionell radiologisch die Hände und Füße. Erosionen konnten in 31 % der Fälle an den Händen und in 12 % an den Füßen nachgewiesen werden. Eine gelenkbezogene Osteopenie wurde bei 33 % der Hände und 5 % der Füße deutlich. Eine Gelenkspaltverschmälerung wurde bei 33 % bzw. bei 5 % ebenfalls beobachtet. Insgesamt zeigten 24 der 46 Patienten radiologisch Zeichen einer erosiven Arthropathie. Da die durch die Kollegen beobachteten Erosionen als klein und diskret beschrieben und das Synovium als nur wenig invasiv gewertet wurde, erfolgte seitens der Kollegen eine Einordnung der Veränderungen als nicht RA-spezifisch. Dabei wurde kein Bezug auf die Lokalisationen oder auf ein mögliches fehlendes symmetrisches Befallsmusters der radiologischen Veränderungen genommen.

Eine 2007 erschienene Publikation zur Organmanifestationen bei SSc des DNSS [1] und eine erst kürzlich erschienene Arbeit von Avouac et al. (2010) mit der Auswertung des europäischen Sklerodermie Registers (EUSTAR) [77] stellen die größten Untersuchungen einer arthritischen Manifestation bei SSc- Patienten dar. Die Stärke dieser Registerstudien beruht auf der Größe der untersuchten Patientenkollektive. Obwohl diese Studien entsprechend der Kriterien für die SSc aufgebaut sind, wurden diese multizentrischen Untersuchungen nicht in die Metaanalyse aufgenommen. Das Problem der Registeranalyse ist, dass die registerführenden bzw. pflegenden Kollegen aus unterschiedlichen Fachrichtungen kommen und da keine weiterführende Bildgebung erforderlich war, ist eine sichere bzw. adäquat homogene Beurteilung der Arthritis nicht gegeben.

In der durch Hunzelmann et al. [1] durchgeführten Arbeit erfolgte die erste statistische Aufarbeitung und Auswertung der gesammelten Daten von 1483 Patienten des DNSS. Hierbei wiesen 12 % der Patienten mit einer lcSSc und 19,2 % der Patienten mit dcSSc eine klinische diagnostizierte Synovitis auf. Von 3,4 % der Patienten wurden keine Angaben über das Vorliegen einer Synovitis erhoben.

Die Analyse des EUSTAR- Registers zeigte mit 16 % ähnliche Werte für die Prävalenz des Auftreten einer klinischen Synovitis [77]. Wobei wie auch in der Untersuchung von Hunzelmann eine höhere Prävalenz der Synovitis der dcSSc (20 %) gegenüber der lcSSc

(13,5 %) beobachtet wurde. In der EUSTAR- Kohorte wurde dieser Unterschied sogar als signifikant beschrieben.

Zusammenfassend wurde die Häufigkeit einer erosiven Arthritis in den vergangenen Jahren divergierend bei 3 - 43 % der Patienten mit SSc beschrieben [55, 69-72, 74]. Diese starke Diskrepanz der beschriebenen Häufigkeiten hat ihre Ursache zum einen in der Art der Rekrutierung und zum anderen in der Größe der Patientenkollektive, die von 24 bis 120 Patienten reicht. Auch tragen die Entwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und ethnische Hintergründe der Patienten zu dieser starken Streuung bei.

### 3.2 Ergebnisse der Metaanalyse

Die Durchführung und die Ergebnisse der Literatursuche für den systematischen Review werden in Abbildung 4 veranschaulicht.

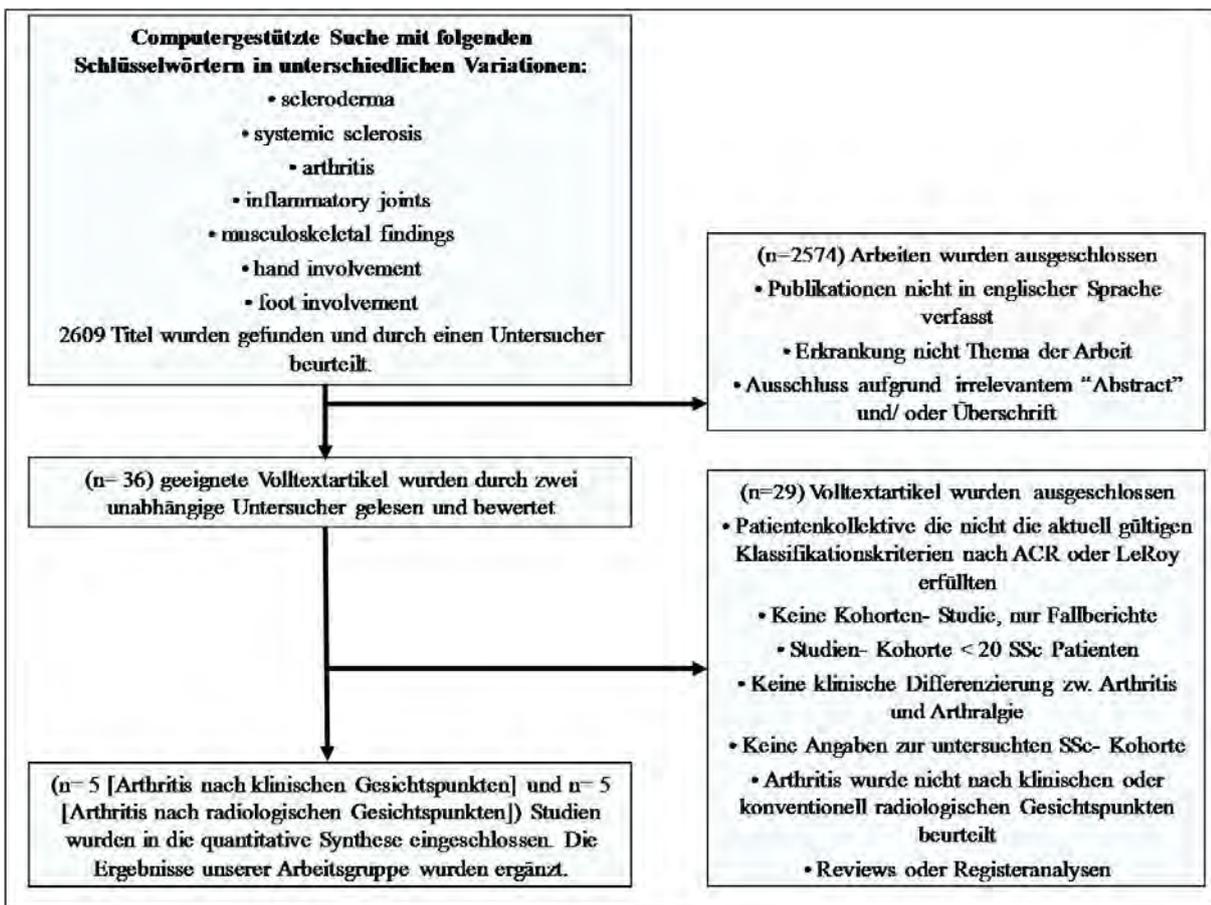


Abbildung 4: „Flow- Diagramm“ zur Gliederung der Metaanalyse

Die Literatursuche im Online-Portal PubMed erbrachte 2609 Treffer. Davon erfüllten 36 Originalartikel die in 2.3 aufgeführten Kriterien und wurden dann von zwei unabhängigen Untersuchern (PD Dr. med. R. Dinsler, T. Schmeiser) gelesen und bewertet. 29 Arbeiten mussten ausgeschlossen werden, weil eine Vergleichbarkeit aufgrund fehlender

Klassifikationskriterien nicht erfüllt werden konnte (n=13), es sich nicht um Kohortenstudien sondern um Fallberichte handelte bzw. um Arbeiten mit einer Kohorte mit weniger als 20 SSc- Patienten (n=7) oder Registeranalysen (n=2). „Reviews“ wurden ebenso ausgeschlossen wie Arbeiten (n=3), in denen keine eindeutige Differenzierung zwischen Arthritis und Arthralgie (n=1) vorgenommen werden konnte und Studien, in denen die Arthritis nicht nach klinischen oder radiologischen Gesichtspunkten erfasst wurde (n=3). Aus der Selektion resultierend wurden 6 Arbeiten nach klinischen und 6 Arbeiten nach radiologischen Gesichtspunkten, die die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe (AG Bad Nauheim) beinhalten, in die Metaanalyse eingeschlossen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Kohortenbeschreibung der in die Metaanalyse eingeschlossenen Publikationen .

Publikationen	ACR- Kriterien	Leroy- Kriterien	icSSc/dcSSc	Geschlecht w/m	ANA (%)	ACA (%)	SCL70 (%)	Lungenfibrose (%)	FAH (%)	Niere (%)	Magen-Darm Trakt (%)
AG Bad Nauheim (2010)	81%	Ja n=44/14	n=48/10	n=56 (97)	n=19 (33)	n=21 (36)	n=38 (66)	n=18 (18)	n=20 (34)	D. n. v.	
Erre (2008)	100%	Ja n=15/26	n=32/9	n=39 (95)	n=12 (29)	n=20 (48)	n=14 (34)	n=5 (12)	n=5 (12)	n=23 (56)	
Ingegnoli (2006)	100%	Ja n=44/31	n=64/11	D. n. v.	n=32 (43)	n=26 (35)	n=43 (57)	n=20 (27)	n=3 (4)	n=49 (65)	
Ostojic (2006)	D. n. v.	Ja n=50/55	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	n=48 (46)	D. n. v.	n=10 (10)	n=79 (75)	
Avouac (2006)	D. n. v.	Ja n=68/52	n=102/18	n=87 (74)	n=21 (18)	n=36 (30)	n=58 (48)	n=17 (14)	D. n. v.	D. n. v.	
LaMontagna (2004)	100%	Nein (icSSc n=31)	n=69/7	n=76 (100)	n=23 (30)	n=31 (41)	n. d.	n. d.	n=15 (20)	n=58 (76)	
Catoggio (1983)	D. n. v.	Ja n=22/12	D. n. v.	n=32 (94)	n=11 (32)	n=8 (23)	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	
Baron (1982)	D. n. v.	Ja n=21/17	n=34/4	n=22 (58)	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	D. n. v.	

\*1 Subtypen nach Giordano et al. intermediate cutaneous SSs (icSSc= Hautbeteiligung der Extremitäten ausgenommen des Rumpfes [JRheumatol 1986; 13:911-916])

D. n. v. = Daten nicht verfügbar

n. d. = nicht differenziert

Die für die Metaanalyse geeigneten Studien sind im Folgenden chronologisch aufgeführt.

In einer Studie von Baron et al. [58] wurden 38 Patienten mit einer artikulären Manifestation bei SSc untersucht. 66 % der Patienten klagten über Gelenkschmerzen und 61 % hatten Zeichen einer entzündlichen Gelenkmanifestation. Hieraus resultierte eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke bei 45 % der Patienten. Die radiologischen Veränderungen umfassten eine gelenknahe Osteoporose in 42 % sowie eine Gelenkspaltverschmälerung in 34 % der Fälle. Erosionen konnten bei 40 % nachgewiesen werden. Eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer, einem erhöhten mRSS oder dem Nachweis von Rheumafaktoren konnte nicht nachgewiesen werden.

In einer weiteren Arbeit untersuchten Cattaggio et al. [78] klinisch und konventionell radiologisch eine Gelenkbeteiligung der Hände bei Patienten mit einer SSc. Eingeschlossen wurden hierbei 33 weibliche und ein männlicher Patient. Bei 53 % der Patienten fanden sich RA- ähnliche erosive Läsionen. Erosionen des Processus styloideus wurde bei 35 % der Patienten gefunden. Eine Beschreibung subluxierter Gelenke und ankylosierter Gelenke erfolgte bei 18 % bzw. 12 % der SSc- Patienten. Eine gelenknahe Osteoporose konnte in 59 % beobachtet werden.

Bei 76 Patienten mit SSc wurden prospektiv klinische und radiologische Merkmale der Hände und Füße durch La Montagna et al. [79] untersucht. Eine inflammatorische Gelenkbeteiligung wurde bei 13 % der Patienten im Bereich Hände und 6,6 % der Füße radiologisch nachgewiesen. Eine klinische Arthritis wurde ebenfalls bei 13 % der Patienten beobachtet.

Auch Hintergrund der von Avouac et al. [80] publizierten Studie war die radiologische Evaluation unterschiedlicher Strukturveränderungen der Hände bei Patienten mit SSc und einer Kontrollgruppe (Patienten mit RA und S. n. proximalen digitalen Trauma). Untersucht wurden 120 Patienten mit SSc in einem Rekrutierungszeitraum von 2 Jahren. Die radiologischen Veränderungen umfassten dabei Erosionen (21 % der Patienten), Gelenkspaltverschmälerung (28 %) und Demineralisierung der gelenknahen Strukturen (23 %). Arthritis definiert durch eine Gelenkspaltverschmälerung und erosive Veränderungen konnten bei 18 % der Patienten gefunden werden.

Die Studie von Ostojic et al. [81] zielte darauf die Häufigkeiten der unterschiedlichen Organmanifestationen der SSc und deren Subtypen lcSSc und dcSSc zu untersuchen und zu vergleichen. Klinische und bildgebende Befunde von insgesamt 105 Patienten wurden dabei von deren krankhausspezifischer Patientenpopulation erhoben. Unter anderem klagten hiernach 48 % der Patienten über Arthralgien. Eine echte entzündliche Gelenkmanifestation

im Sinne einer Arthritis wurde bei 16 % der Betroffenen durch die Kollegen gesichtet (lcSSc n= 8 [16 %], dcSSc n= 9 [16 %]) beklagt.

Um eine Prävalenz von Anti CCP- Antikörpern und eine Assoziation zwischen diesen Antikörpern und der klinischen Symptomatik sowie radiologischer Bildgebung bei Patienten mit systemischer Sklerose zu untersuchen wurden durch Ingegnoli et al. [57] 75 Patienten mit einer SSc untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe (n= 22, alters- und geschlechtsgematched) verglichen. Eine klinische Arthritis wurde bei 9 % der Patienten beobachtet. Randständige Erosionen fanden sich in der konventionell-radiologischen Bildgebung bei 15 %, eine juxtaartikuläre Osteoporose bei 23 % der Patienten. Eine statistische Signifikanz konnte für eine Assoziation von CCP- Antikörpern und dem Vorliegen einer radiologisch gesicherten Arthritis nachgewiesen werden.

In einer weiteren Beobachtungsstudie von Erre et al. [82] wurden 26 Patienten mit einer dcSSc und 15 Patienten mit einer lcSSc konventionell radiologisch auf eine Beteiligung der Hände untersucht. Die radiologischen Bilder wurden von zwei unabhängigen Rheumatologen beurteilt. Eine entzündliche Manifestation wurde dabei durch Erosionen und/oder eine gelenknahe Entkalkung mit konzentrischer Gelenkspaltverschmälerung definiert. Bildgebend entzündliche Veränderungen konnten in 19,5 % der Patienten detektiert werden. Alle Patienten mit Zeichen eines bildgebenden inflammatorischen Geschehens wiesen erosive Läsionen auf. Insgesamt klagten allerdings 46 % der untersuchten Patienten über artikuläre Beschwerden, eine klinische Arthritis konnte in nur 7,3 % der Patienten gesichert werden.

In einer retrospektiven Untersuchung unserer Arbeitsgruppe von 58 Patienten mit SSc wiesen 15 Patienten (26 %) radiologische Zeichen einer destruierenden peripheren Arthritis auf. Eine klinisch aktive Arthritis konnte bei 11 Patienten (19 %) beobachtet werden. In einem Vergleich der dcSSc gegenüber der lcSSc konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subtypen nachgewiesen werden. Außerdem konnte der Nachweis erbracht werden, dass die SSc-Patienten mit Arthritiszeichen signifikant älter sind als ohne Arthritis.

In den nun folgenden tabellarischen Aufarbeitungen (Tabelle 2 - 5) der eingeschlossenen Publikationen befinden sich jeweils links aufgeführt die Autoren mit dem Publikationsjahr chronologisch absteigend aufgelistet. Hinzu kommt der Wert für die Wahrscheinlichkeit in Tabelle 2 und 3 bzw die Odds Ratio (OR) in Tabelle 4 und Tabelle 5 mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen. In den dazugehörigen Forest plots (Abbildung 5 - 8) sind die Ergebnisse der Metaanalyse grafisch zusammengefasst. Dabei ist das zahlenmäßige Ergebnis (Prävalenz einer Arthritis bei SSc Patienten) der Einzelstudien auf einer horizontalen Achse entsprechend dem dazugehörigen Autor aufgeführt. Die Größe der Kästchen repräsentiert

dabei die statistische Aussagekraft (Power) der Studien. Die hier untersuchten Studien weisen dabei eine vergleichbare Power auf.

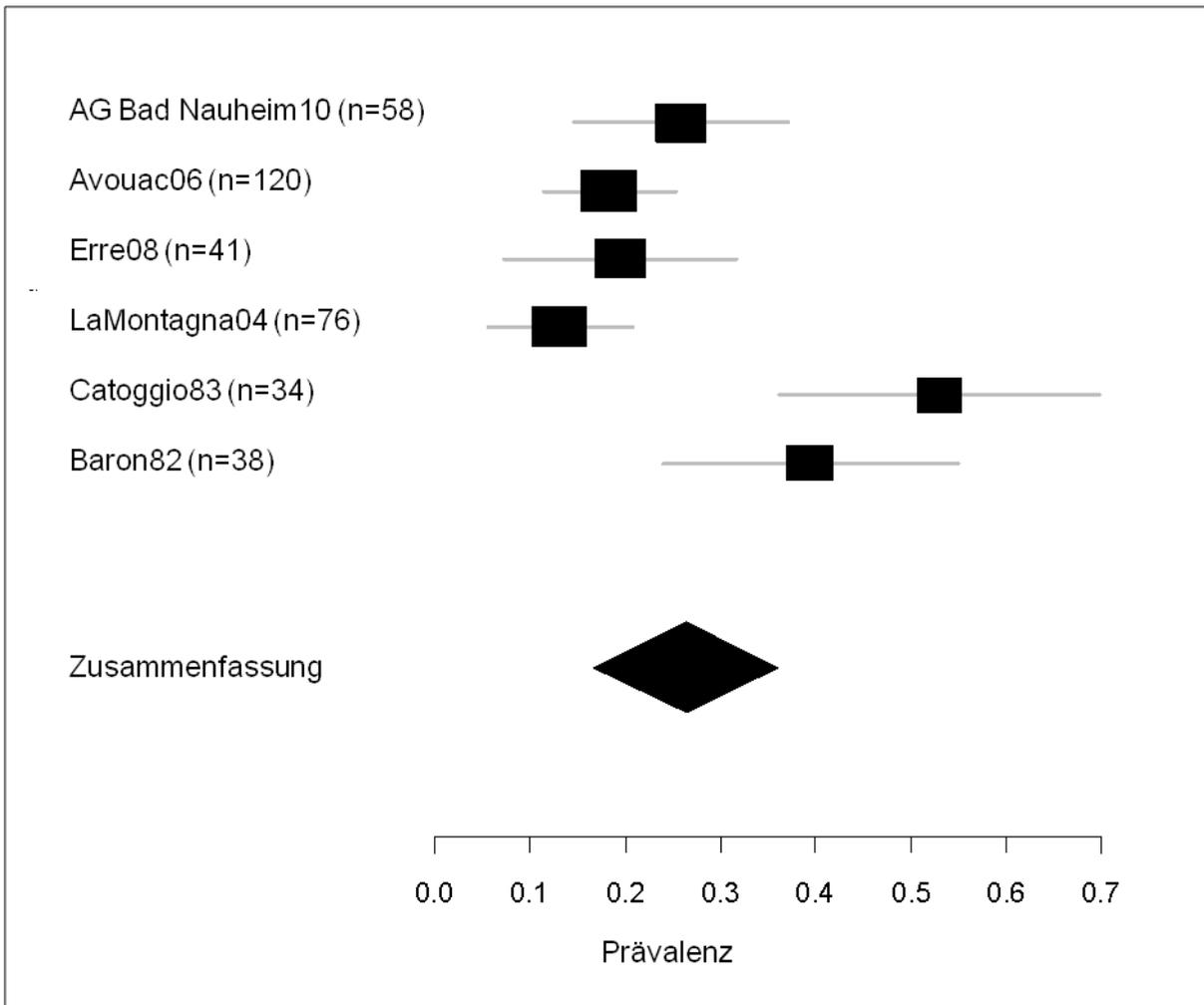
Die Streubreite (Konfidenzintervall [KI]) wird durch horizontale Linien durch das Kästchen widergespiegelt. Das KI beschreibt die Präzision der Lageschätzung eines Wertes.

Nach den für die Metaanalyse gefilterten Publikationen und der statistischen Auswertung ergibt sich dann nach der quantitativen Synthese im „random-effect Model“ eine 26 % Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer radiologisch nachweisbaren Arthritis in der SSc (95% Konfidenzintervall (KI) [16,7%, 36,1%], geschätzte Varianzheterogenität 0,01) [Tabelle 2, Abbildung 5].

**Tabelle 2: Übersicht der nach radiologischen Gesichtspunkten in die Metaanalyse eingeschlossenen Publikationen.**

Metaanalyse, „Random-Effekt“ Model (nach radiologischen Gesichtspunkten)

		Prävalenz	Konfidenzintervall	
1	AG Bad Nauheim 2010 (n=58)	0.25862	0.13731	0.37993
2	Avouac 2006 (n= 120)	0.18333	0.10993	0.25673
3	Erre 2008 (n=41)	0.19512	0.06162	0.32862
4	LaMontagna 2004 (n= 76)	0.13158	0.04900	0.21416
5	Catoggio 1983 (n= 34)	0.52941	0.34693	0.71190
6	Baron 1982 (n= 38)	0.39474	0.22616	0.56331



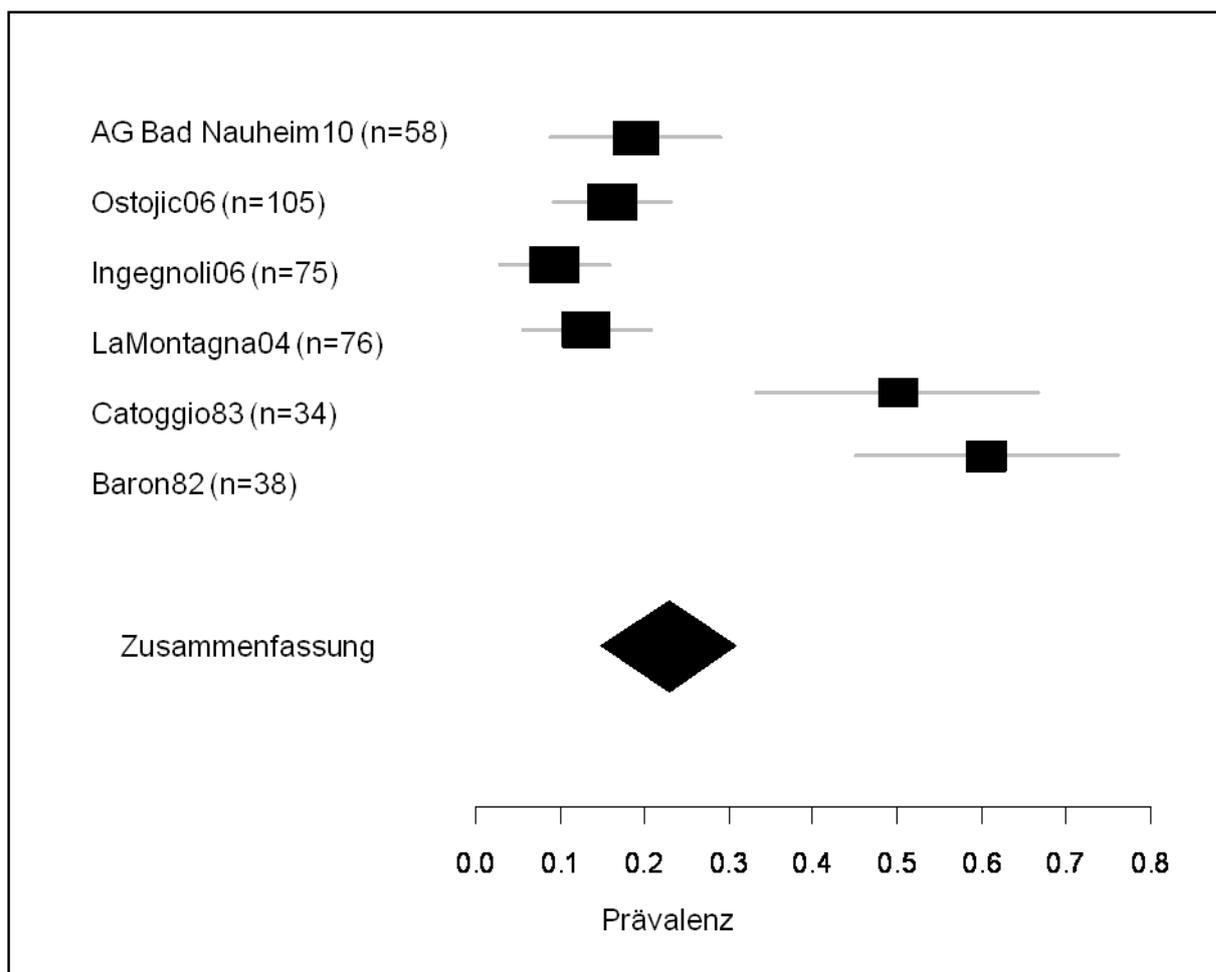
**Abbildung 5: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Ergebnisse der nach radiologischen Kriterien untersuchten Publikationen der Metaanalyse.**

Für das Vorliegen einer klinischen Arthritis ergibt sich nach dem „random-effect Modell“ eine Wahrscheinlichkeit von 23 % (95 % KI[14,9%, 30,9%], geschätzte Varianzheterogenität 0,0092) (Tabelle 3, Abbildung 6).

**Tabelle 3: Übersicht der nach klinischen Gesichtspunkten in die Metaanalyse eingeschlossenen Publikationen.**

Metaanalyse, "Random-Effekt" Model (nach klinischen Gesichtspunkten)

	Prävalenz	Konfidenzintervall	
1 AG Bad Nauheim 2010 (n=58)	0.18966	0.08014	0.29917
2 Ostojic 2006 (n= 105)	0.16190	0.08668	0.23713
3 Ingegnoli 2006 (n= 75)	0.09333	0.02083	0.16584
4 LaMontagna 2004 (n= 76)	0.13158	0.04900	0.21416
5 Catoggio 1983 (n= 34)	0.50000	0.31723	0.68277
6 Baron 1982 (n= 38)	0.60526	0.43669	0.77384



**Abbildung 6: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Ergebnisse der nach klinischen Kriterien untersuchten Publikationen der Metaanalyse.**

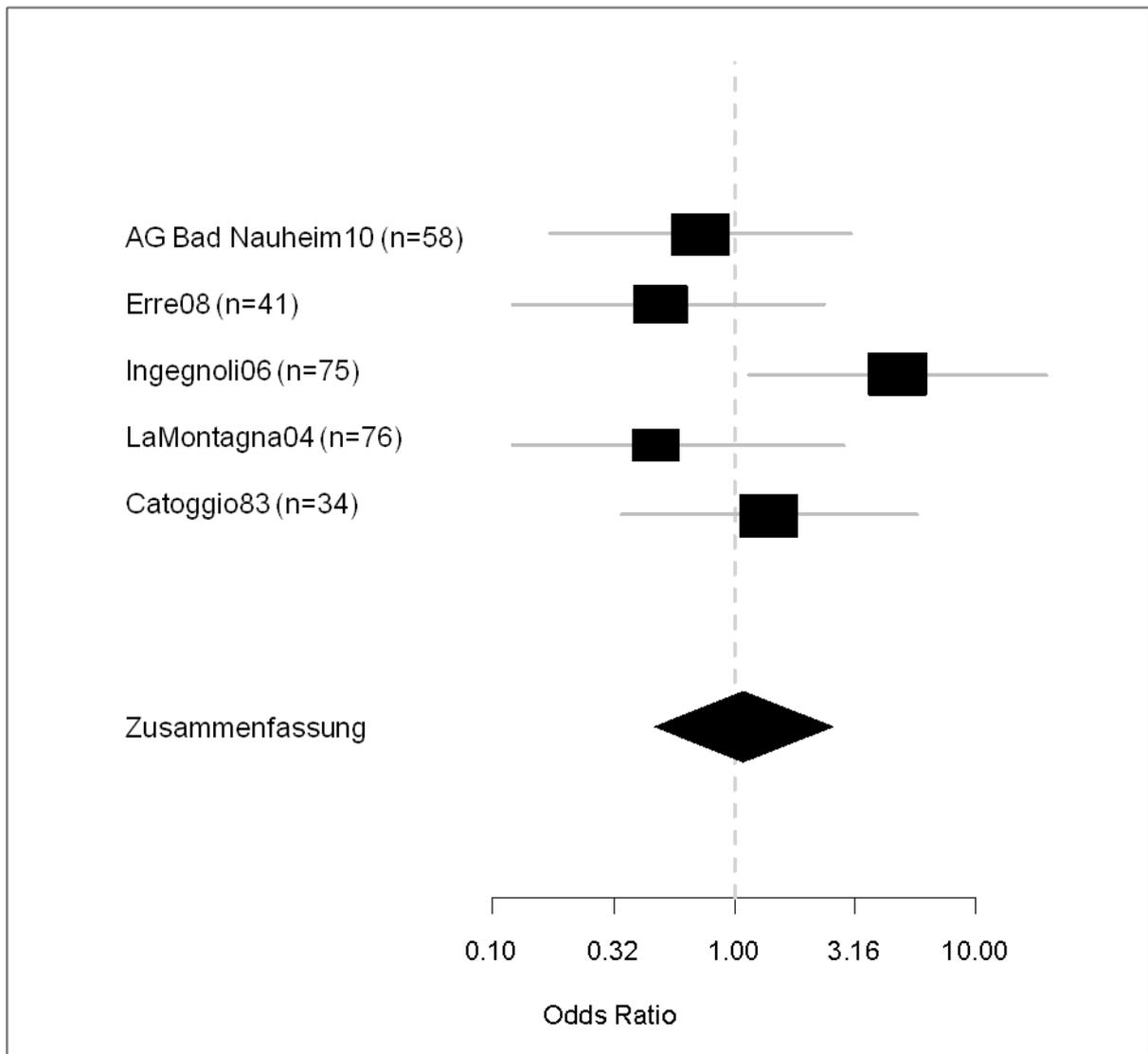
Sowohl in der Metaanalyse nach radiologischen als auch nach klinischen Gesichtspunkten zeigt sich, dass die in den älteren Publikationen [58, 78] untersuchten Studienkohorten einen deutlich höheren Effekt (Prävalenz der Arthritis) aufweisen als die in diesem Jahrzehnt publizierten Studien. Dabei zeigt sich außerdem, dass die Studien mit einer höheren Power einen kleineren Effekt der untersuchten Prävalenz besitzen (siehe auch Funnel Plot- Analysen [3.3], Abbildung 9 und Abbildung 10).

Die Odds Ratio (OR) oder das Quotenverhältnis liefert Aufschluss über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen, im Folgenden wurde die Prävalenz für das Auftreten einer arthritischen Manifestation der Subtypen lcSSc gegenüber der dcSSc untersucht. Die OR beschreibt hier, um wie viel größer die Chance für lcSSc Patienten (Quotenverhältnis < 1) an einer Arthritis zu erkranken gegenüber den dcSSc Patienten (Quotenverhältnis > 1) ist.

Im Subtypenvergleich der limitierten Form gegenüber der diffusen Form der SSc konnte bei einem Quotenverhältnis von 1,1 kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens peripherer radiologischer (OR= 1.1, 95% KI [4,7%-25,7%]) und klinischer (OR= 1.11, 95% KI [6,0%,20,5%]) Arthritiden nachgewiesen werden [Tabelle 4, Tabelle 5, Abbildung 7 und Abbildung 8].

**Tabelle 4: Quantitative Synthese der Subtypen nach radiologischen Kriterien.**

<b>“Random effects”</b> (DerSimonian-Laird [DerSimonian, R. & Laird, N. (1989). Meta-Analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials, 7, 177-188]) Metaanalyse nach klinischen Kriterien			
-----			
	OR	Konfidenzintervall	
AG Bad Nauheim 2010 (n=58)	0.73	0.17	3.07
Erre 2008 (n=41)	0.50	0.10	2.39
Ingegnoli 2006 (n= 75)	4.75	1.15	19.70
LaMontagna 2004 (n= 76)	0.48	0.08	2.90
Catoggio 1983 (n= 34)	1.40	0.34	5.79
-----			
OR= 1.1 95% KI ( 0.47,2.57 )			
Heterogenität- Test: $X^2( 4 ) = 6.3$ ( p-value 0.1781 )			
Geschätzte Standardabweichung für „random effects“: 0.34			



**Abbildung 7: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Subtypenanalyse der nach radiologischen Kriterien untersuchten Publikationen.**

**Tabelle 5: Quantitative Synthese der Subtypen nach klinischen Kriterien.**

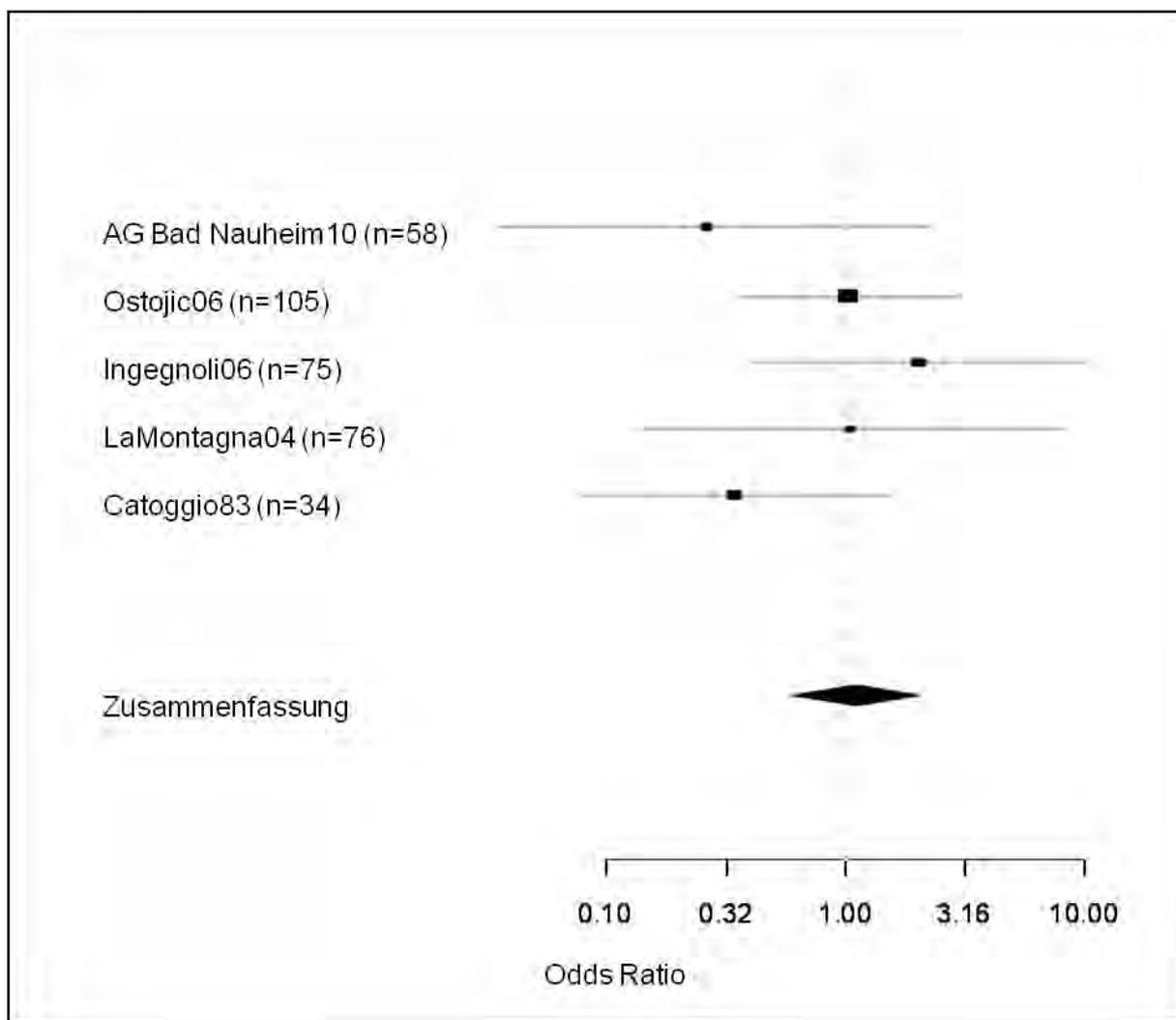
**„Random effects“** (DerSimonian-Laird [DerSimonian, R. & Laird, N. (1989). Meta-Analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials, 7, 177-188]) Metaanalyse nach radiologischen Kriterien

---

	OR	Konfidenzintervall	
AG Bad Nauheim 2010 (n=58)	0.26	0.03	2.25
Ostojic 2006 (n= 105)	1.03	0.36	2.91
Ingegnoli 2006 (n= 75)	2.02	0.42	9.77
LaMontagna 2004 (n= 76)	1.05	0.13	8.18
Catoggio 1983 (n= 34)	0.35	0.08	1.51

---

OR= 1.11 95% KI ( 0.6,2.05 )  
Heterogenität- Test:  $X^2( 5 ) = 8.22$  ( p-value 0.1444 )  
Geschätzte Standardabweichung für „random effects“: 0.21



**Abbildung 8: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Subtypenanalyse der nach klinischen Kriterien untersuchten Publikationen.**

### 3.3 Publikationsbias

Wenn sich die Effektgröße nicht wesentlich von der ursprünglichen Effektgröße unterscheidet, so ist der Publikationsbias kein Problem. Um einen möglichen Publikationsbias zu suchen, wurde die Darstellung des Funnelplots gewählt. Ist das Bild durch viele kleine Studien auf einer Seite des Mittelwertes asymmetrisch, so spricht dies stark für nicht veröffentlichte oder durchgeführte Studien mit gegenteiligen Ergebnissen [Abbildung 9, Abbildung 10].

In dieser Untersuchung zeigt die Funnel plot Analyse, dass Publikationen zu beiden Seiten des Plots zu finden sind und dass die Studien mit einer höheren Power einen kleineren Effekt der untersuchten Prävalenz aufweisen. Somit ist kein höhergradiger Publikationsbias nachweisbar.

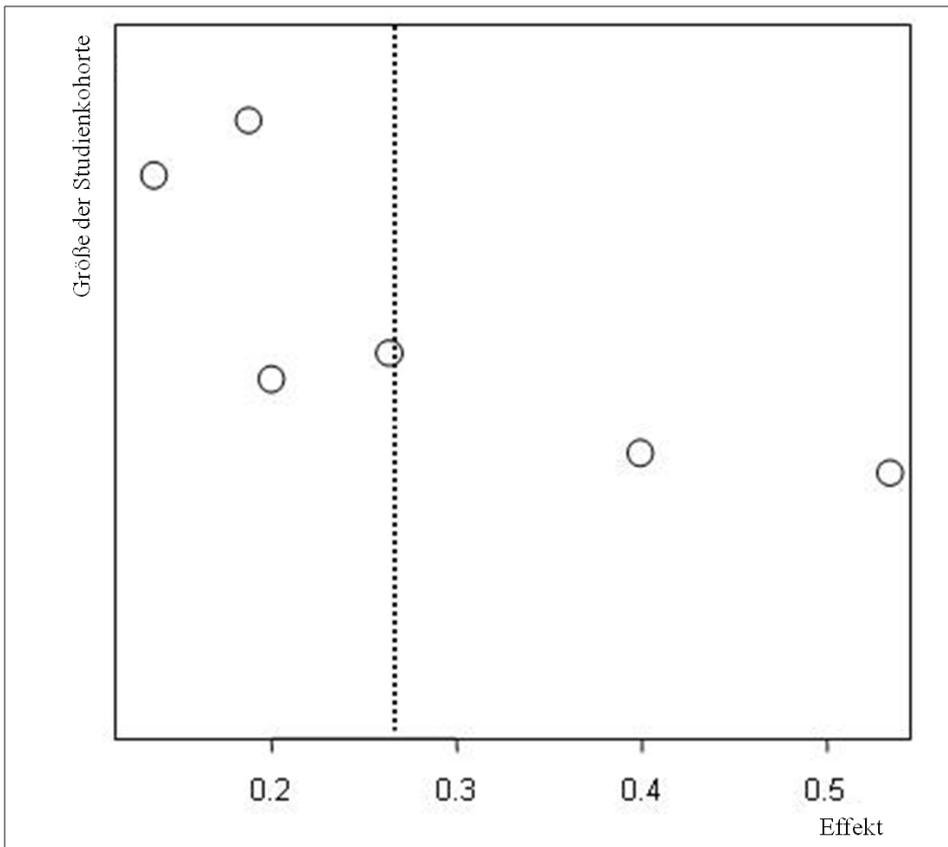


Abbildung 9: Funnel plot der Metaanalyse nach radiologischen Gesichtspunkten.

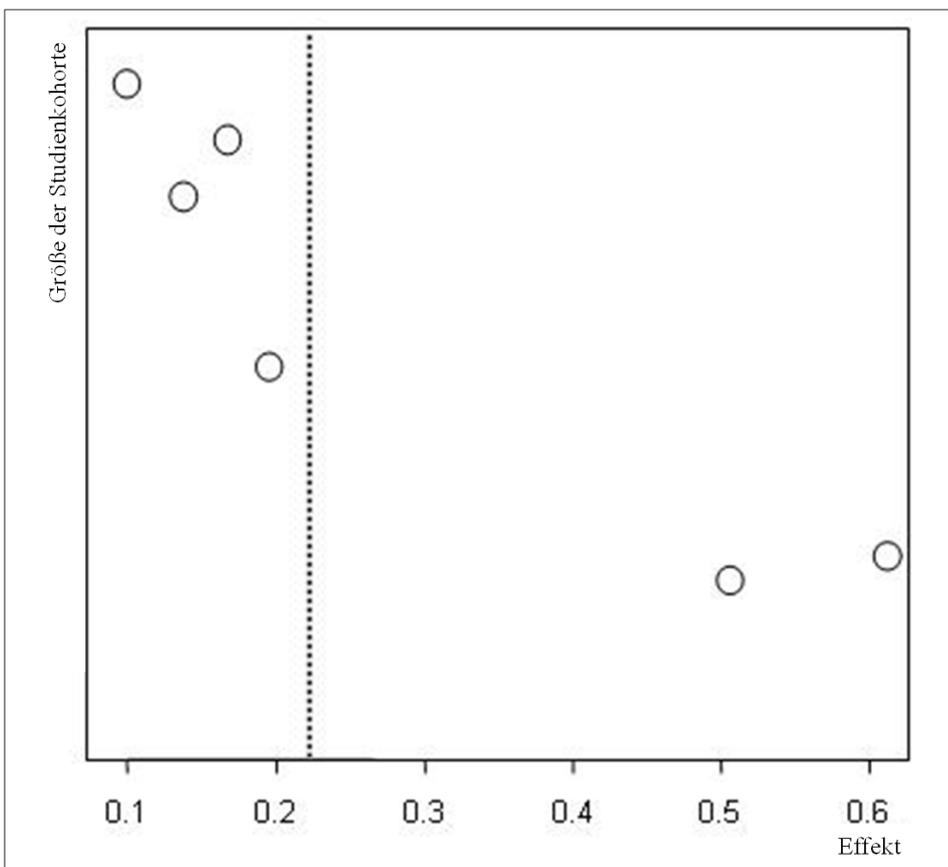


Abbildung 10: Funnel plot der Metaanalyse nach klinischen Gesichtspunkten.

## 4 Diskussion

Die periphere Gelenkbeteiligung und die hieraus resultierenden Funktionseinschränkungen stellen eine häufige Manifestation der SSc dar [55]. Die Krankheitsprognose beruht in den meisten Fällen allerdings auf einer Beurteilung der Beteiligung der inneren Organe [74]. In den letzten Jahrzehnten beschäftigten sich dennoch etliche Publikationen zur SSc mit einer peripheren Gelenkbeteiligung, zumal diese häufig die primären Symptome einer SSc darstellen können [65] und da diese in der täglichen Routine der Patienten zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und auch zu einer Einschränkung der Selbstversorgung oder Arbeitsfähigkeit führen können. Strittig und Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion dabei ist, welche Rolle eine echte Inflammation peripherer Gelenke spielt und wie häufig eine Arthritis ursächlich für die oben beschriebene Funktionseinschränkung ist. So wird zwar eine periphere Gelenkbeteiligung immer wieder bei SSc Patienten beschrieben, jedoch gilt nach gängiger Meinung bzw. nach der Literatur [83] eine Arthritis bei SSc als nur sehr seltene oder wenig relevante Organmanifestation. Das medizinische Online-Portal UpToDate oder auch das Lehrbuch Harrisons „Innere Medizin“ beschreiben die Arthritis als seltene, wenig relevante Manifestation der SSc. Im Lehrbuch Innere Medizin von Gerd Herold („Herold“), werden Arthralgien als klassische Manifestation der SSc beschrieben, einen Hinweis für das Vorliegen von Arthritiden findet man jedoch nicht. Die häufigsten Symptome einer peripheren Gelenkbeteiligung bei SSc sind Arthralgien sowie eine Steifigkeit der Gelenke. Ob es sich bei dem beschriebenen Beschwerdekomples um eine echte entzündlich bedingte Gelenkveränderung handelt oder diese im Rahmen degenerativer oder vaskulärer Veränderungen interpretiert werden müssen, fällt bei Patienten mit SSc insbesondere in der klinischen Routine sehr schwer. Hintergrund hierfür ist, dass die Zuordnung der Beschwerden bei gleichzeitigem Auftreten der sogenannten „Swollen hands“ von einer echten Synovitis nur schwer abgegrenzt werden können und so eine sichere klinische Beurteilung oftmals sehr schwierig erscheint. Der Elastizitätsverlust der Dermis und des subkutanen Gewebes und den hieraus resultierenden Kontrakturen erschwert die körperliche Untersuchung.

Daher ist auch heute noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, ob die Gelenkbeschwerden eine Konsequenz einer Arthritis oder das Ergebnis der dermalen und degenerativen Veränderungen sind [64]. Zur leichteren und einheitlicheren radiologischen Beurteilung der Veränderungen entwickelten einige Autoren Vorschläge zur Differenzierung degenerativer, inflammatorischen und periartikulärer Veränderungen bei SSc Patienten. [79, 80, 82].

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, trotz großer Heterogenität der bisher publizierten Arbeiten mit teilweise nur kleinen Patientenkohorten herauszuarbeiten, ob es sich bei der Arthritis bei SSc Patienten um eine echte und nicht seltene Manifestation der SSc handelt.

Nach den für die Metaanalyse gefilterten Publikationen ist im Random-Effect Model von einer 26 % Wahrscheinlichkeit mit einem KI von 16,7 %- 36,1 % für die Prävalenz einer radiologisch nachweisbaren Arthritis bei der SSc auszugehen. Für eine klinisch fassbare Arthritis liegt die Wahrscheinlichkeit bei 23 %. Das KI beläuft sich hier auf 14,9 %- 30,9 %. Entsprechend der Funnel Plot Analysen wird jedoch eher eine tatsächliche Wahrscheinlichkeit am unteren Ende des KI suggeriert. Die Ergebnisse des systematischen Reviews stützen dabei dieses Ergebnis. Dennoch bleibt die Prävalenz einer möglichen arthritischen Manifestation bei SSc hoch und umso interessanter erscheint es, dass nach den Ergebnissen dieser Arbeit die Arthritis sogar eine häufigere Manifestation der SSc darstellt als z.B. eine PAH [1].

Ein weiteres Ergebnis der systematischen Publikationsanalyse unterstützt die These, dass es sich bei der peripheren Gelenkbeteiligung durchaus um eine echte Arthritis und eine eigenständige Entität der SSc handelt. Denn trotz erschwerter klinischer Beurteilbarkeit findet sich in der untersuchten Literatur der Bericht über das klinische Bild einer typischen symmetrischen Polyarthritiden mit Überwärmung, Gelenkschwellung und Gelenkschmerz bei SSc Patienten. Die Existenz einer echten Synovitis mit erosiven Veränderungen im Sinne einer destruierenden Arthritis kann dabei durch die weiterführende Differentialdiagnostik (z.B. Röntgen) gesichert werden. Die nach den radiologischen Kriterien in die Metaanalyse und in das systematische Review eingeschlossenen Publikationen wiesen durchaus bei einem Teil der untersuchten Patientenkollektive auf direkte (Erosionen) und indirekte (juxtaartikuläre Osteoporose) Arthritiszeichen hin. Bei initialen arthritischen Beschwerden finden sich ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis (early RA) keine knöchernen Veränderungen. Um eine frühe arthritische Manifestation sicher detektieren zu können erscheint die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) sinnvoll. In einer MRT- Studie von Low et al. konnte eine entzündliche Gelenkmanifestation im Sinne von Synovitiden, Erosionen und Tenosynovitiden bei 10 von 17 Patienten (59 %) gesichert werden [84]. Einen weiteren Beweis für eine entzündliche periphere Gelenkmanifestation bei SSc Patienten konnten einige histologische Untersuchungen der letzten Jahre erbringen. So konnten spezifische Veränderung der Synovialis, welche sich von der RA unterscheiden, bei SSc-Patienten mit Arthritiden angedeutet werden [65, 66, 85, 86]. Dem zufolge zeigen die untersuchten Synovialisbiopsien den histologischen Beweis für eine milde Inflammation mit Lymphozyten und der Infiltration mit Plasmazellen. Diese ähneln den biopsisch gesicherten

Hautveränderungen bei SSc Patienten. Im Krankheitsverlauf kommt es nach der Inflammation zu einer milden bis schwerwiegenden zunehmenden Synovialisfibrose ohne Entzündung [87]. Dabei besteht eine Tendenz durchaus zu erosiven Verläufen bei nur wenig ausgeprägter Pannusbildung und Gelenkdestruktionen typisch derer einer RA. Dies ist vermutlich die Erklärung für die relative Seltenheit der mutilierenden Veränderungen der Arthritis bei SSc und deckt sich mit der klinischen Beobachtung der häufig benigneren Arthritis in einer Vielzahl von Publikationen [58, 65-67, 69-72, 75, 78, 85, 88, 89]. Daher können auch andere Mechanismen wie eine reaktive Arthritis durch eine Ischämie bedingte Osteonekrose als Ursache für die Erosionen diskutiert werden (Schmeiser et al., Publikation eingereicht).

Aufgrund der untersuchten bisher publizierten Studien zur Arthritis in SSc, der darin beschriebenen Klinik und der bildgebenden Differentialdiagnostik erscheint eine entzündliche Gelenkmanifestation eine nicht seltene Veränderung darzustellen. Wichtig ist dabei aufzuzeigen, dass der initiale klinische Verlauf mit einem symmetrischen peripheren Gelenkbefall der Arthritis bei SSc der einer RA ähnelt. Auch der schubartige arthritische Krankheitsverlauf und der wandernde Charakter der peripheren Arthritiden gleichen dem Verlauf der RA [67]. Initiale Fehldiagnosen sind daher nicht selten [58]. Bei initial klinisch und radiologisch identischem Verlauf der inflammatorischen Gelenkveränderungen ist ein weiterer Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion, ob es sich bei der Arthritis in der SSc um eine Koexistenz zweier Erkrankungen im Sinne einer Overlap- Erkrankung (ACR Kriterien für RA [90] und SSc [11] erfüllt) handelt oder ob die Arthritis einen integrativen Befund der SSc darstellt [64, 68, 72, 79, 91-95]. Echte Overlap- Syndrome, bestehend aus einer RA und einer SSc, wurden allerdings in der Literatur eher selten beobachtet [73, 93, 94, 96]. Nach Meinung einiger Autoren kann möglicherweise ein positiver Nachweis für Rheumafaktoren (RF) zur Identifikation bzw. zum Nachweis einer Koinzidenz beider Erkrankungen (SSc und RA im Sinne eines Overlap- Syndroms) herangezogen werden. So korrelierten in deren Publikationen die Häufigkeit eines positiven Nachweises für RF mit dem radiologischen Nachweis von erosiven Veränderungen [72, 82]. Andere Publikationen der Metaanalyse und des systematischen Reviews konnten keine signifikante Korrelation für das Auftreten radiologischer Veränderungen und dem positiven Nachweis von RF erbringen [58, 70, 75, 78, 80]. Letztendlich bleibt die Bedeutung von einem positiven Nachweis von RF strittig, zumal bei der SSc ohne Overlap- Befund der RF-Nachweis in bis zu 40 % der Fälle positiv sein kann [97]. Das Ergebnis einer durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführten Untersuchung wies ebenfalls keine Korrelation auf und stützt somit eher die Vermutung einer fehlenden Bedeutung von RF bei Arthritis in SSc [56]. Vielmehr erscheint der Nachweis von

CCP Antikörpern, welcher eine wesentlich höhere Spezifität (98%) für das Vorliegen einer RA besitzt [98], als ein mögliches Werkzeug zur Identifikation eines Overlap- Syndroms sinnvoll [57, 82]. Eine Korrelation für eine Arthritis bei SSc und einem positiven CCP Befund konnte zudem in der Studienpopulation von Avouac et al. nicht nachgewiesen werden [80]. Umso plausibler erscheint, dass bei einer SSc mit arthritischer Manifestation unterschiedliche genetische Eigenschaften gegenüber einem Overlap- Syndroms vermutet werden. So konnte 2007 durch Szücs et al. [96] nachgewiesen werden, dass die untersuchten Overlap- Patienten Träger des sowohl SSc assoziierten HLA- DR Allels aber auch des RA assoziierten HLA- DR Allels waren. Bei über  $\frac{3}{4}$  des untersuchten Patientenkollektivs waren zudem CCP- AK nachweisbar. Hieraus ist sicherlich abzuleiten, dass es durchaus eine Koinzidenz beider Erkrankungen geben kann, wobei sie als echte Overlap- Erkrankung aber selten sind [99, 100]. Interessant erscheint dabei noch, dass durch die Arbeiten von Jinnin et al [94] und Szücs et al. [96] epidemiologisch aufgezeigt werden konnte, dass für die an SSc erkrankte Patientenpopulation ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer zusätzlichen RA gegenüber der gesunden Population besteht. „Follow up-“ Untersuchungen sind auch vor diesem Hintergrund dringend notwendig. Zusammenfassend muss daher von einem unterschiedlichem Mechanismus der Arthritiden Entstehung der SSc und des Overlap- Syndroms ausgegangen werden [93, 96]. Denn auch die bereits oben beschriebene fehlende Assoziation zwischen den typischen immunologischen Markern für RA und der Gelenkbeteiligung bei der SSc tragen dazu bei, dass es als sehr unwahrscheinlich angesehen bleibt, die Arthritis im Rahmen eines Overlap- Syndroms zu werten.

Abschließend scheint bedeutungsvoll, dass SSc Patienten symmetrische Polyarthritiden mit einer dominierenden peripheren Arthritis der oberen Extremitäten präsentieren können, welche in frühen Phasen der Erkrankung aufgrund initial noch fehlender charakteristischer beweisender Hautveränderungen zu einer Fehldiagnose der RA führen kann [58, 66, 67, 101]. Es gibt allerdings auch klinische Unterschiede, da auch asymmetrische Arthritiden bei SSc beschrieben werden konnten und asymmetrische Krankheitsverläufe untypisch für eine RA sind [69]. Auch von Seiten der RA betrachtet fehlen bei SSc Patienten mit einer Arthritis klassische Merkmale einer RA. Rheumatische Knoten oder eine ulnare Deviation konnten bei diesen Patienten bisher nicht beschrieben werden [89, 100]. Pathomorphologisch scheint es ebenfalls diskrete Unterschiede bei der Arthritis in SSc gegenüber der chronischen Polyarthrititis zugeben. So ist festzuhalten, dass es histopathologisch in den untersuchten Gelenkbiopsien der publizierten Arbeiten nur eine milde bzw. geringe Ausprägung eines synovialen Pannus nachgewiesen werden konnte [71] Hieraus ist abzuleiten, dass die

histologischen Untersuchungen mit der konventionell radiologischen Bildgebung korrelieren. Das heißt, es finden sich wie oben erwähnt, bei der Arthritis in SSc klassische radiologische Veränderungen einer RA, diese sind allerdings im Krankheitsverlauf weniger erosiv.

Bemerkenswert erscheint auch, dass radiologisch bei einer RA die initialen knöchernen Destruktionen am häufigsten an den Füßen (klassischerweise MTP- Köpfchen V) nachweisbar sind, es bei der Arthritis in SSc jedoch seltener zu Arthritiden der unteren Extremitäten kommt, dieser aber häufig proximal betont deutlich werden [74]. Dieses für die RA eher untypische Verhalten deutet an, dass die Gelenkbeteiligung ein integraler Befund der SSc ist. Abschließend soll hier noch darauf hingewiesen werden, dass keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Häufigkeit einer peripheren Arthritis bei den unterschiedlichen Subtypen (lcSSc und dcSSc) nachgewiesen werden konnte [80] (Publikation eingereicht).

## **5 Schlussfolgerung**

Durch die systematische Literaturlaufarbeitung und die Metaanalyse konnte aufgezeigt werden, dass eine echte Arthritis bei Patienten mit SSc nachweisbar ist und dass diese trotz Ähnlichkeiten zu der Arthritis bei RA einen häufig unterschiedlichen Verlauf nimmt und so diese als echte Entität der SSc gewertet werden muss. Bedeutsam erscheint dabei auch, dass durch die Metaanalyse ermittelte Schätzwert (ca. 25%) für das Auftreten einer inflammatorischen Gelenkveränderung bei SSc. Auch die erst kürzlich erschienen Auswertungen des europäischen Datenregisters zur SSc geben Hinweise darauf, dass bei knapp 1/5 der SSc die Prävalenz für eine arthritische Manifestation besteht [77].

Neben dem schon unter 3.3 aufgeführten Publikationsbias ist an dieser Stelle auch noch auf weitere mögliche Schwierigkeiten dieser hinzuweisen. Insbesondere ist auf die individuelle Qualität der Publikationen und der hieraus resultierenden Schwierigkeit der Bewertung der veröffentlichten Daten hinzuweisen. Da wie schon erwähnt die SSc eine sogenannte Orphan Disease darstellt, sind trotz technisch hochwertiger Analysen eine Vielzahl der Arbeiten monozentrisch und konnten mit nur kleinen Fallzahlen publiziert werden. Hinzu kommt, dass die vor 1980 veröffentlichten Publikationen aufgrund fehlender Klassifikationskriterien keine einheitlichen bzw. vergleichbaren Studienkohorten aufwiesen.

Dem gegenüber stehen die Registeranalysen des EUSTAR und des DNSS [1, 77]. Hier finden sich die erwünschten hohen Fallzahlen zur Abbildung organbezogener Prävalenzen sowie ein Studiendesign entsprechend der Klassifikationskriterien und zudem sind diese auch multizentrisch gestaltet, jedoch besteht gerade in der multizentrischen Aufarbeitung der Patientendaten auch eine der größten Schwächen, da eine klinische Arthritis sowie die klinische Beurteilung der Sklerodermie durch unterschiedliche Fachabteilungen mit unterschiedlicher rheumatologischer Expertise vorgenommen wurden. Eine Verifizierung der klinischen Diagnosen bedurfte keiner weiterführenden Differentialdiagnostik (u.a. Röntgen, Arthrosonografie).

Aus dieser Problematik heraus ist zu schlussfolgern, dass der Ansatz einer Metaanalyse zur Ermittlung bzw. Abschätzung der Prävalenz einer arthritischen Manifestation gegenwärtig als der beste Weg zur Annäherung an die Fragestellung erscheint.

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Schwachstellen einer Metaanalyse ist die hier geschätzte Prävalenz für das Auftreten einer Arthritis bedeutsamer als möglicherweise im Alltag der ärztlichen Kollegen erwartet werden konnte. Hieraus resultierend ist zu fordern, dass bei Anamnese einer funktionellen Bewegungseinschränkung sowie der Angabe von schmerzhaften Gelenkbeschwerden bei SSc Patienten eine gründliche klinische Untersuchung

in der täglichen klinischen Routine erfolgen muss. Des Weiteren ist aufgrund der beschriebenen schwierigen klinischen Diagnosestellung auch eine weitere differentialdiagnostische Bildgebung (konventionelle Radiologie) notwendig und eine systematische bildgebende Untersuchung zu befürworten. Zur Sicherung des Befundes einer floriden arthritischen Krankheitsaktivität und zum initialen Nachweis knöcherner Veränderungen erscheint die Durchführung einer Arthrosonografie und einer MRT-Untersuchung besonders dienlich, denn nur eine frühe und sorgfältige Diagnosesicherung einer inflammatorischen Gelenkkomponente der SSc ermöglicht einen differentialtherapeutischen Ansatz. Da die inflammatorischen Gelenkveränderungen zu einer Einschränkung in der Lebensqualität führen könnte und eine Gefährdung der Selbstversorgung der Patienten darstellen mag, ist hier darauf hinzuweisen, dass es bisher noch keine adäquaten klinischen Studien zur Evaluation von medikamentötherapeutischen Optionen bei der Arthritis in SSc durchgeführt wurden. Eine standardisierte Behandlung der Arthritis bei SSc ist daher nicht geläufig. So scheint die Durchführung klinischer Studien mit den bekannten zur Behandlung der Polyarthritis zugelassenen DMARDs durchaus sinnvoll [102]. Da die Erkrankung zu den sogenannten „Orphan diseases“ gehört und da im Weiteren eine breite Heterogenität der Krankheitsausprägungen der SSc besteht, stellen kontrollierte medikamentenbezogene Studien eine große Herausforderung für die Zukunft dar. Um ausreichende Patienten rekrutieren zu können, könnte eine solche Studie im Rahmen eines der bestehenden Netzwerke EUSTAR (The EULAR Scleroderma Trials and Research group) oder des DNSS erfolgen. Aus individuellen Heilversuchen bzw. aus publizierten Erfahrungsberichten könnten der Einsatz von Methotrexat (MTX) oder Leflunomid [103] primäre Zieltherapeutika für notwendige prospektive, placebokontrollierte klinische Studien zur Entwicklung einer evidenzbasierten Therapien der Arthritis in SSc darstellen. Eine Kombinationstherapie mit niedrigdosierten Steroidgaben (5 mg Prednisolon) erscheint ebenfalls interessant. Allerdings sollte auf den Einsatz erhöhter Glukokortikoiddosen, welche klassischerweise bei der initialen Schubbehandlung einer Polyarthritis ihre Anwendung finden, aufgrund der Gefahr einer renalen Krise bei SSc Patienten verzichtet werden bzw. nur unter sorgfältiger Risiko- Nutzenabwägung durchgeführt werden [102, 104]. Eine alternative symptomatische Therapie NSAID`s und Cyclooxygenase Inhibitoren (COXIBen) ist ebenfalls unter regelmäßiger Nierenfunktionskontrolle möglich. Ergotherapeutische und physiotherapeutische Ansätze zur besseren Gelenkfunktion sind dabei wichtige und obligatorische Bestandteile des Therapiekonzeptes und können in der Behandlung der Gelenkbeteiligung hilfreich sein.

Auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit ist festzuhalten, dass Arthralgien und eine Gelenksteifigkeit im Rahmen einer muskuloskelettalen Beteiligung bei SSc unterschiedliche Ursachen wie eine Arthritis, eine Arthrose aber auch artikuläre und periartikuläre fibrotische Veränderungen haben können. Bei einer Multisystemerkrankung wie der SSc ist aber am ehesten davon auszugehen, dass ein komplexes Zusammenspiel dieser verschiedenen Faktoren ursächlich für die Einschränkung der Gelenkfunktion ist. Des Weiteren konnte allerdings belegt werden, dass die inflammatorische Gelenkbeteiligung bei SSc eine größere Bedeutung beigemessen werden muss als anhand der Lehrbücher und vorangegangener Studien vermittelt wird. Die Ergebnisse der systematische Literaturanalyse bestärken außerdem das Vorkommen einer erosiven Arthropathie bei SSc, die nicht einer Überlappung mit RA zugeschrieben werden kann. Signifikante Unterschiede und individuelle Veränderungen in klinischen, radiologischen und histologischen Befunden bei SSc Patienten gegenüber der RA sprechen dafür, dass die entzündliche Gelenkbeteiligung zu den primären Manifestationen der SSc gezählt werden muss. Obwohl die Prognose der Erkrankung größtenteils von der Organbeteiligung abhängig ist, kann die Beteiligung der Haut und der Gelenke eine großer Faktor der physischen und psychischen Beeinträchtigung sein [91].

## **6 Zusammenfassung**

Die systemische Sklerodermie gehört zu den Kollagenosen und ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Dermis sowie durch eine Beteiligung innerer Organe. Im Weiteren stellen Beschwerden der peripheren Gelenke eine typische Manifestation der SSc dar, wobei entzündliche Gelenkmanifestationen und deren Häufigkeit kontrovers diskutiert werden. Die Prävalenz einer entzündlichen Gelenkmanifestation und deren Schwere sind bisher nur unzureichend geklärt. Aus diesem Grund erfolgte als Grundlage dieser Arbeit die Durchführung eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse zur Evaluation der Häufigkeit einer arthritischen Manifestation der SSc.

Das Literatur Online-Portal PubMed wurde nach Studien zur Arthritis bei SSc durchsucht. Die Suche wurde mit Fachbegriffen (z.B. Sklerodermie, systemische Sklerose, Arthritis, Hand- und Fußbeteiligung) in verschiedenen Kombinationen durchgeführt. Originalartikel, die nicht in englischer Sprache verfasst wurden und Artikel, deren Thema sich nicht mit der Arthritis in Zusammenhang mit SSc befasste, wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden Publikationen in denen die untersuchten Patientenkohorten entsprechend der ACR oder LeRoy Kriterien eingeschlossen wurden und in denen die Arthritis nach klinischen und radiologischen Gesichtspunkten untersucht wurde. Die Arbeiten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern gelesen und bewertet.

Basierend auf dem „Random-effect Modell“ wurde in einer Metaanalyse von sieben Arbeiten eine Prävalenz 26 % (95 % KI[16.7, 36.1]) nach radiologischen und eine Prävalenz von 23 % (95% KI[14.9, 30.9]) nach klinischen Gesichtspunkten ermittelt. Interessant ist, dass kein Unterschied im Auftreten einer peripheren Arthritis nach radiologischen (OR=1.1, 95% KI[0.47,2.57]) oder klinischen (OR= 1.11, 95% KI[0.6,2.05]) Gesichtspunkten in der Subtypenanalyse der lcSSc gegenüber der dcSSc errechnet werden konnte.

Die systematische Untersuchung der bis dato publizierten Arbeiten zur peripheren Gelenkbeteiligung bei SSc machen deutlich, dass die von den Patienten beklagten Gelenksbeschwerden nicht alleine über eine Arthrose oder Veränderungen der Dermis zu erklären sind. Vielmehr muss differentialdiagnostisch auch eine arthritische Genese der Beschwerden bedacht werden. Nach den hier vorgelegten Daten ist die Prävalenz für eine Arthritis bei SSc höher einzuschätzen als die einer PAH.

## **7 Summary**

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterised by excessive thickening of the dermis and in addition affection of internal organs. During the clinical course of disease many patients experience a musculoskeletal involvement; however, true arthritis is described as a very rare manifestation in textbooks. Currently, the frequency and severity of inflammatory joint disorders are insufficiently recorded and evaluated. Therefore this assignment represents a metaanalysis (and systematic review) in which the frequency of manifestation of peripheral arthritis in SSc patients was determined based on clinical and radiological data.

A systematic literature search using PubMed was performed to find studies on arthritis in SSc patients. The search terms were sclerodema, systemic sclerosis, arthritis, inflammatory joint disease, hand involvement, foot involvement and musculoskeletal findings in various combinations. Original articles not written in English and articles which were not dealing with arthritis in SSc patients were excluded from the study. Articles were included in which the examined cohorts correspond to the ACR- or LeRoy criteria for SSc and arthritis was diagnosed based on clinical and/ or radiological data. All manuscripts were read and reviewed by two independent investigators.

In a metaanalysis of 7 studies a prevalence of 26 % (95 % CI[16.7, 36.1]) for radiologically detectable arthritis in SSc patients was found based on the random-effect model. For clinical arthritis, the prevalence was calculated to be 23 % (95% CI[14.9, 30.9]). Of interest, no difference in the occurrence of arthritis in diffuse and limited SSc was observed radiologically (OR=1.1, 95% CI [0.47,2.57]) or clinically (OR= 1.11, 95% CI [0.6,2.05]).

The screening of recent publications reveals that an involvement of peripheral joints in SSc patients cannot be explained solely by destructive changes or alterations of the dermis and the connective tissue. Rather a true arthritis has to be recognized as a possible organ manifestation of SSc. Finally it is pointed out that the occurrence of true arthritis in SSc is found more frequent than the manifestation of PAH.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Hunzelmann, N., et al., *The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement*. Rheumatology (Oxford), 2008. 47(8): p. 1185-92.
2. Mora, G.F., *Systemic sclerosis: environmental factors*. J Rheumatol, 2009. 36(11): p. 2383-96.
3. Arnson, Y., et al., *The role of infections in the immunopathogenesis of systemic sclerosis--evidence from serological studies*. Ann N Y Acad Sci, 2009. 1173: p. 627-32.
4. Lunardi, C., et al., *Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach*. PLoS Med, 2006. 3(1): p. e2.
5. Neidhart, M., et al., *Increased serum levels of antibodies against human cytomegalovirus and prevalence of autoantibodies in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1999. 42(2): p. 389-92.
6. Fonseca, C., et al., *A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis*. N Engl J Med, 2007. 357(12): p. 1210-20.
7. Rueda, B., et al., *A large multicentre analysis of CTGF -945 promoter polymorphism does not confirm association with systemic sclerosis susceptibility or phenotype*. Ann Rheum Dis, 2009. 68(10): p. 1618-20.
8. Artlett, C.M., Smith, J.B. und Jimenez, S.A., *Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis*. N Engl J Med, 1998. 338(17): p. 1186-91.
9. Lunardi, C., et al., *Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells*. Nat Med, 2000. 6(10): p. 1183-6.
10. Distler, O., *Scleroderma- modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy*. Uni-Med Verlag AG. 2009.
11. Masi, A., *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee*. Arthritis Rheum, 1980. 23(5): p. 581-90.
12. LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatol, 1988. 15(2): p. 202-5.
13. Alarcon Segovia, D. und Villareal, M. *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease*. In: *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies*, Kasukawa, R, Sharp, G (Eds), Elsevier, Amsterdam 1987. p.33.
14. Sharp, G.C., et al., *Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)*. Am J Med, 1972. 52(2): p. 148-59.
15. Distler, J.H., Gay, S. und Distler, O., *Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2006. 45 Suppl 3: p. iii26-7.
16. Cerinic, M.M., et al., *Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis*. Semin Arthritis Rheum, 2003. 32(5): p. 285-95.
17. Varga, J. und Abraham, D., *Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder*. J Clin Invest, 2007. 117(3): p. 557-67.
18. Cambrey, A.D., et al., *Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1994. 11(4): p. 439-45.
19. Vancheeswaran, R., et al., *Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin*. J Rheumatol, 1994. 21(7): p. 1268-76.
20. Wynn, T.A., *Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm*. Nat Rev Immunol, 2004. 4(8): p. 583-94.
21. Pannu, J. und Trojanowska, M., *Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma*. Curr Opin Rheumatol, 2004. 16(6): p. 739-45.
22. Kahan, A. und Allanore, Y., *Primary myocardial involvement in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2006. 45 Suppl 4: p. iv14-7.
23. Saar, P., et al., *[Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. An underestimated complication]*. Hautarzt, 2007. 58(10): p. 844-50.
24. Jaovisidha, K., et al., *Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 2005. 34(4): p. 689-702.

25. Penn, H., et al., *Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes*. QJM, 2007. 100(8): p. 485-94.
26. Schmidt, K., *Checkliste Rheumatologie*. Georg Thieme Verlag. Vol. 2. 2000.
27. Smolen, J.S., *Praktische Rheumatologie*. Springer-Verlag/ Wien. 2001.
28. Cutolo, M., et al., [*Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art*]. Z Rheumatol, 2006. 65(4): p. 290-6.
29. Dick, T., et al., *Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2002. 61(2): p. 121-7.
30. Catoggio, L.J., Skinner, R.P. und Maddison, P.J., *Frequency and clinical significance of anticentromere and anti Scl-70 antibodies in an English connective tissue disease population*. Rheumatol Int, 1983. 3(1): p. 19-21.
31. Kallenberg, C.G., et al., *Antinuclear antibodies in patients with Raynaud's phenomenon: clinical significance of anticentromere antibodies*. Ann Rheum Dis, 1982. 41(4): p. 382-7.
32. Spencer-Green, G., Alter, D. und Welch, H.G., *Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies*. Am J Med, 1997. 103(3): p. 242-8.
33. Jablonska, S., et al., *Immunological markers of the subsets of systemic scleroderma and its overlap*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 1991. 39(4): p. 381-90.
34. Mierau, R., Roers, A. und Genth, E., [*Laboratory diagnostics for systemic sclerosis*]. Z Rheumatol, 2007. 66(3): p. 206, 208-11.
35. Steen, V.D. und Medsger, T.A., *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002*. Ann Rheum Dis, 2007. 66(7): p. 940-4.
36. Hachulla, E., et al., *Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study*. Arthritis Rheum, 2005. 52(12): p. 3792-800.
37. Williams, M.H., et al., *Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2006. 27(12): p. 1485-94.
38. Avouac, J., et al., *Validation of the 6 min walk test according to the OMERACT filter: a systematic literature review by the EPOSS-OMERACT group*. Ann Rheum Dis., 2010. 69(7);1360-3
39. Müller-Ladner, U., *Akrale Ischämiesyndrome: vom Raynaud-Syndrom zur systemischen Sklerose*. Uni-Med Verlag AG. Vol. 2. 2009.
40. Kowal-Bielecka, O., et al., *EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)*. Ann Rheum Dis, 2009. 68(5): p. 620-8.
41. Müller-Eschner, M., et al., *Therapieeffekt von Bastian (CO<sub>2</sub>)- Handbädern auf die akrale Durchblutung bei Patienten mit systemischer Sklerose*, in *Physikalische Medizin in der Rheumatologie*. 2008.
42. Pope, J., et al., *Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000953.
43. Korn, J.H., et al., *Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist*. Arthritis Rheum, 2004. 50(12): p. 3985-93.
44. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2002. 346(12): p. 896-903.
45. Barst, R.J., et al., *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 169(4): p. 441-7.
46. Oudiz, R.J., et al., *Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(21): p. 1971-81.
47. Denton, C.P., et al., *Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions*. Ann Rheum Dis, 2006. 65(10): p. 1336-40.
48. Wilkins, M.R., et al., *Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 171(11): p. 1292-7.
49. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. 353(20): p. 2148-57.
50. Tashkin, D.P., et al., *Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease*. N Engl J Med, 2006. 354(25): p. 2655-66.

51. Schmeiser, T. und Müller-Ladner, U., [*EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis.*] Z Rheumatol, 2009.
52. Hoyles, R.K., et al., *A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma.* Arthritis Rheum, 2006. 54(12): p. 3962-70.
53. van Pinxteren, B., et al., *Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2006. 3: p. CD002095.
54. Distler, J.H., et al., *Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis.* Arthritis Rheum, 2007. 56(1): p. 311-22.
55. Tuffanelli, D.L. und R.K. Winkelmann, *Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases.* Arch Dermatol, 1961. 84: p. 359-71.
56. Özden F, et al., *Ist die Spondylitis eine Organmanifestation bei systemischer Sklerose?*, in Berlin. 2008: DGRH Poster VK2.01.
57. Ingegnoli, F., et al., *Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis.* Clin Rheumatol, 2007. 26(4): p. 510-4.
58. Baron, M., Lee, P. und Keystone, E.C., *The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma).* Ann Rheum Dis, 1982. 41(2): p. 147-52.
59. Jadad, A.R., et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* Control Clin Trials, 1996. 17(1): p. 1-12.
60. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.* Ann Intern Med, 2009. 151(4): p. 264-9, W64.
61. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.* J Clin Epidemiol, 2009. 62(10): p. e1-34.
62. Müllner, M., *Erfolreich wissenschaftlich Arbeiten in der Klinik- evidence based medicine.* Springer-Verlag/Wien. Vol. 2. 2005.
63. Boyd, J.A., Patrick, S.I. und Reeves, R.J., *Roentgen changes observed in generalized scleroderma; report of sixty-three cases.* AMA Arch Intern Med, 1954. 94(2): p. 248-58.
64. Jablonska, S., Bubnow, B. und Lukasiak, B., *Acrosclerosis: a disease sui generis or a variety of diffuse scleroderma.* Br J Dermatol, 1959. 71(4): p. 123-33.
65. Rodnan, G.P., *The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma).* Ann Intern Med, 1962. 56: p. 422-39.
66. Rodnan, G.P. und Medsger, T.A., *The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma).* Clin Orthop Relat Res, 1968. 57: p. 81-93.
67. Rabinowitz, J.G., Twersky, J. und Guttadauria, M., *Similar bone manifestations of scleroderma and rheumatoid arthritis.* Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1974. 121(1): p. 35-44.
68. Lovell, C.R. und Jayson, M.I., *Joint involvement in systemic sclerosis.* Scand J Rheumatol, 1979. 8(3): p. 154-60.
69. Bassett, L.W., et al., *Skeletal findings in progressive systemic sclerosis (scleroderma).* AJR Am J Roentgenol, 1981. 136(6): p. 1121-6.
70. Blocka, K.L., et al., *The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey.* Arthritis Rheum, 1981. 24(7): p. 874-84.
71. Brun, B., Serup, J. und Hagdrup, H., *Radiological changes of the hands in systemic sclerosis.* Acta Derm Venereol, 1983. 63(4): p. 349-52.
72. Misra, R., et al., *Arthritis in scleroderma.* Br J Rheumatol, 1995. 34(9): p. 831-7.
73. Zimmermann, C., et al., *The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: clinical and serologic characteristics of an overlap syndrome.* Arthritis Rheum, 1998. 41(11): p. 1938-45.
74. La Montagna, G., et al., *Foot involvement in systemic sclerosis: a longitudinal study of 100 patients.* Semin Arthritis Rheum, 2002. 31(4): p. 248-55.
75. Allali, F., et al., *Erosive arthropathy in systemic sclerosis.* BMC Public Health, 2007. 7: p. 260.
76. Masi, A., *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee.* Arthritis Rheum, 1980. 23(5): p. 581-90.

77. Avouac, J., et al., *Characteristics of Joint Involvement and Relationships with Systemic Inflammation in Systemic Sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) Database*. J Rheumatol. 37(7): p. 1488-501.
78. Catoggio, L.J., et al., *The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease*. Clin Exp Rheumatol, 1983. 1(2): p. 101-12.
79. La Montagna, G., et al., *The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study*. Skeletal Radiol, 2005. 34(1): p. 35-41.
80. Avouac, J., et al., *Radiological hand involvement in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2006. 65(8): p. 1088-92.
81. Ostojic, P. und Damjanov, N., *Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis*. Clin Rheumatol, 2006. 25(4): p. 453-7.
82. Erre, G.L., et al., *The "sclerodermic hand": a radiological and clinical study*. Joint Bone Spine, 2008. 75(4): p. 426-31.
83. Boutry, N., et al., *Imaging features of musculoskeletal involvement in systemic sclerosis*. Eur Radiol, 2007. 17(5): p. 1172-80.
84. Low, A.H., et al., *Magnetic resonance imaging of the hand in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2009. 36(5): p. 961-4.
85. Schumacher, H.R., Jr., *Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid*. Am J Clin Pathol, 1973. 60(5): p. 593-600.
86. Wild, W. und Beetham, W.P. Jr., *Erosive arthropathy in systemic scleroderma*. JAMA, 1975. 232(5): p. 511-2.
87. Rodnan, G.P. und Fennell, R.H. Jr., *Progressive systemic sclerosis sine scleroderma*. JAMA, 1962. 180: p. 665-70.
88. Brower, A.C., *Unusual articular changes of the hand in scleroderma*. Skeletal Radiology, 1979. 4(3): p. 119-123.
89. Schacherl, M. und Holzmann, H., *[On the polyarthritis in progressive scleroderma]*. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed, 1967. 107(4): p. 485-93.
90. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1988. 31(3): p. 315-24.
91. Randone, S.B., Guiducci, S. und Cerinic, M.M., *Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. 22(2): p. 339-50.
92. Resnick, D., et al., *Selective involvement of the first carpometacarpal joint in scleroderma*. AJR Am J Roentgenol, 1978. 131(2): p. 283-6.
93. Horiki, T., et al., *The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity*. Arthritis Rheum, 1996. 39(1): p. 152-6.
94. Jinnin, M., et al., *Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2003. 21(1): p. 91-4.
95. Armstrong, R.D. und Gibson, T., *Scleroderma and erosive polyarthritis: a disease entity?* Ann Rheum Dis, 1982. 41(2): p. 141-6.
96. Szucs, G., et al., *Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity*. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(6): p. 989-93.
97. Kellgren, J.H. und Ball, J., *Clinical significance of the rheumatoid serum factor*. Br Med J, 1959. 1(5121): p. 523-31.
98. Schellekens, G.A., et al., *The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide*. Arthritis Rheum, 2000. 43(1): p. 155-63.
99. Alkassab, F., *Overlap of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2007. 34(7): p. 1593-4.
100. Cohen, M.J. und Persellin, R.H., *Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic sclerosis in four patients*. Scand J Rheumatol, 1982. 11(4): p. 241-5.
101. Clark, J.A., et al., *Synovial tissue changes and rheumatoid factor in scleroderma*. Mayo Clin Proc, 1971. 46(2): p. 97-103.
102. Pope, J.E., *Musculoskeletal involvement in scleroderma*. Rheum Dis Clin North Am, 2003. 29(2): p. 391-408.

103. Sebastiani, M., et al., *Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. 45(9): p. 1175-6.
104. Saar, P. und Müller-Ladner, U., [*Systemic sclerosis - a challenge in rheumatology*]. *Z Rheumatol*, 2006. 65(5): p. 429-38; quiz 439-40.

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACA	Anticentromere Antikörper
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
Anti- Scl 70	Anti- Topoisomerase- I Antikörper
ARA	American Rheumatology Association
CCB	Dihydropyridin- Calciumkanalblocker
CI	(engl.) Confidence interval
COXIB	Cyclooxygenase Inhibitor
CREST- Syndrom	Akronym für <b>C</b> alcinosis cutis, <b>R</b> P,ösophageale Dysfunktion (engl. <b>E</b> sophageal), <b>S</b> klerodaktylie, <b>T</b> eleangiektasie
CTD	Connective tissue disease
dcSSc	Diffuse kutane systemische Sklerose
DIP	Distales- interphalangeal Gelenk
DLCO	Diffusionskapazität
DMARD	Disease modifying antirheumatic drugs
DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie
DU	Digitale Ulzerationen
ERA	Endothelin-Rezeptor Antagonisten
ET-1	Endothelin- 1
EUSTAR	The EULAR Scleroderma Trials and Research group
FVC	forcierte Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinal- Trakt
HRCT	High-resolution Computertomografie
lcSSc	Limitierte kutane systemische Sklerose
KI	Konfidenzintervall
MCP	Metocarpal
MCTD	Mixed connective tissue disease
mRSS	Modified Rodnan skin Score
MRT	Magnetresonanztomographie

---

MTX	Methotrexat
NSAIDs	Non steroidal anti inflammatory drugs
OR	Odds ratio
PAH	Pulmonal- arterielle Hypertonie
PDGF	Platelet-derived growth factor
QUOROM- Statement	Akronym für „improving the <b>Quality Of Reports Of Meta-Analyses</b> of randomized controlled trials”
RA	Rheumatoide Arthritis
RHC	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RF	Rheumafaktoren
RP	Raynaud-Phänomen
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SSc	Systemische Sklerose
Tab.	Tabelle
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor Beta
u. a.	unter anderem
UCTD	undifferenzierte Kollagenose
VTR	trikuspidale Regurgitationszeit
5- PDE	Phosphodiesterase- 5 Hemmer
6MWT	6 Minuten- Gehtest

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Vorläufige“ Kriterien zur Klassifikation der systemischen Sklerose durch die ARA American Rheumatism Association von 1980 [11]. .....	5
Abbildung 2: Typische klinische Ausprägung der SSc. ....	9
Abbildung 3: „Flow- Diagramm“ zur Gliederung des systematischen Reviews.....	22
Abbildung 4: „Flow- Diagramm“ zur Gliederung der Metaanalyse.....	28
Abbildung 5: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Ergebnisse der nach radiologischen Kriterien untersuchten Publikationen der Metaanalyse.....	34
Abbildung 6: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Ergebnisse der nach klinischen Kriterien untersuchten Publikationen der Metaanalyse. ....	35
Abbildung 7: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Subtypenanalyse der nach radiologischen Kriterien untersuchten Publikationen. ....	37
Abbildung 8: Forest plot zur grafischen Veranschaulichung der Subtypenanalyse der nach klinischen Kriterien untersuchten Publikationen. ....	39
Abbildung 9: Funnel plot der Metaanalyse nach radiologischen Gesichtspunkten.....	40
Abbildung 10: Funnel plot der Metaanalyse nach klinischen Gesichtspunkten. ....	40

---

### 9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kohortenbeschreibung der in die Metaanalyse eingeschlossenen Publikationen . .	30
Tabelle 2: Übersicht der nach radiologischen Gesichtspunkten in die Metaanalyse eingeschlossenen Publikationen. ....	33
Tabelle 3: Übersicht der nach klinischen Gesichtspunkten in die Metaanalyse eingeschlossenen Publikationen. ....	35
Tabelle 4: Quantitative Synthese der Subtypen nach radiologischen Kriterien. ....	36
Tabelle 5: Quantitative Synthese der Subtypen nach klinischen Kriterien. ....	38

#### **9.4 Publikation der Ergebnisse**

Teile der Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit wurden zur Publikation eingereicht bei:  
European Journal of Internal Medicine

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit als Abstract mit dem Titel „Arthritis bei Patienten mit systemischer Sklerodermie – eine Metaanalyse“ für den 38. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie DGRh gemeinsam mit der 24. Jahrestagung der Assoziation für Orthopädische Rheumatologie ARO eingereicht und als Poster am 16. September 2010 in Hamburg präsentiert und diskutiert.

## 9.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich während meiner Promotionszeit unterstützt haben.

Herrn PD Dr. Robert Dinser danke ich für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und für seine uneingeschränkte Unterstützung. Ich danke Ihm auch dafür, dass er in den letzten Jahren ein hervorragender Mentor und persönlicher Ansprechpartner für mich war. Seine enthusiastische Begeisterung für Wissenschaft und Klinik hat mich stets motiviert und inspiriert.

Herrn Prof. Dr. U. Müller-Ladner danke ich für seine Förderung und dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation in seiner Abteilung anzufertigen.

Dr. Jörg Pons-Kühnemann aus der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik der Justus-Liebig Universität Gießen danke ich für seine kollegiale Hilfe bei der statistischen Auswertung der gesammelten Daten.

Bei Dr. Filiz Özden bedanke ich mich für den wissenschaftlichen Austausch.

Meinen Freunden Dr. Linda und Dr. Christopher Krug danke ich für moralische Unterstützung und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern Eva-Maria und Rolf Schmeiser sowie meinem Bruder Simon danke ich besonders für Ihre bedingungslose Geduld und Unterstützung während des Studiums und der Promotion.

Ein ganz besonderer Dank zuletzt gebührt meiner Frau Stefanie Schmeiser für das Korrigieren der Arbeit und das Optimieren des Layouts. Vor allem aber danke ich ihr dafür, dass sie diesen Weg mit mir gemeinsam beschritten hat und stets an mich geglaubt hat.



*édition scientifique*

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5807-4



9 783835 958074