



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ: ΚΛΙΝΙΚΑ, ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ»**

**ΜΙΧΑΗΛ Π. ΜΙΓΚΟΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ: ΚΛΙΝΙΚΑ, ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ»**

**ΜΙΧΑΗΛ Π. ΜΙΓΚΟΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Μίγκου Μιχαήλ: 10-10-2012

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 747^α/31-1-2013

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Βούλγαρη Παρασκευή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας –Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 8-2-2013

«Ψωριασική Αρθρίτιδα: Κλινικά, ορολογικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 818^α/7-7-2017

Αργυροπούλου Μαρία	Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Βούλγαρη Παρασκευή	Καθηγήτρια Παθολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Δρόσος Αλέξανδρος	Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Μπασούκας Ιωάννης	Καθηγητής Δερματολογίας με έμφαση στην Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Γαϊτάνης Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Ζήκου Αναστασία	Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Καλαμπόκης Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 11-9-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στην Αθηνά για την
αστείρευτη αγάπη και
υπομονή της

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής με τίτλο «Ψωριασική αρθρίτιδα: Κλινικά, ορολογικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά» αποτελεί μία προσπάθεια μελέτης των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα που παρακολουθούνται στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η μελέτη διενεργήθηκε στο εξωτερικό ιατρείο ρευματολογίας και στη ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων το χρονικό διάστημα 2013-2017.

Οφείλω ευγνωμοσύνη και θερμές ευχαριστίες στην καθηγήτρια Ρευματολογίας και επιβλέπουσα της διδακτορικής διατριβής κα. Βούλγαρη Παρασκευή η οποία ξεπέρασε το ρόλο της επιβλέπουσας καθηγήτριας και ήταν παρούσα σε κάθε πρόβλημα που προέκυπτε κατά τη διάρκεια του δύσκολου δρόμου μέχρι την περάτωση του πονήματος. Οφείλω να εξάρω τη στάση της στις περιπτώσεις που η κόπωση με οδηγούσε σε αδιέξοδα και αναλάμβανε το ρόλο του «πνευματικού γονέα» ενθαρρύνοντας με να συνεχίσω ξεχνώντας την κόπωση που με κατέβαλε και με το δικό της τρόπο με κατεύθυνε να επικεντρωθώ στο τελικό στόχο.

Θερμές ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη οφείλω στο διευθυντή της ρευματολογικής κλινικής καθηγητή παθολογίας/ρευματολογίας κο. Δρόσο Αλέξανδρο ο οποίος ήταν πάντα διαθέσιμος να μου δώσει τις συμβουλές του όταν τις χρειαζόμουν στο δύσκολο δρόμο της έρευνας.

Ιδιαιτέρως θα ήθελα να ευχαριστήσω τη ρευματολόγο κα. Τσιφετάκη Νίκη η οποία ήταν πάντα διαθέσιμη όταν χρειαζόμουν τη βοήθεια της αλλά και τους συναδέλφους μου ειδικευόμενους ρευματολογίας κα. Μαρκατσέλη Θεοδώρα και Σωμαράκη ΓεώργιοΠέτρο για τη συμπαράσταση και τη βοήθεια τους.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύντροφο μου, Γεωργιάδου Αθηνά, για την ανιδιοτελή και άνευ όρων κατανόηση, αφοσίωση και αγάπη της, τους γονείς μου και την αδελφή μου για την ηθική και υλική συμπαράσταση τους όλα αυτά τα χρόνια.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1 ^ο	7
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ.....	7
1.1. Εισαγωγή	7
1.2. Επιπολασμός (PREVALENCE).....	7
1.3. Επίπτωση (INCIDENCE).....	10
1.4. Ιδιαίτερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ΨΑ	12
Κεφάλαιο 2ο.....	15
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ.....	15
2.1. Αρθρικές εκδηλώσεις της ΨΑ.....	15
2.1.1. Ασύμμετρη ολιγοarthρίτιδα	15
2.1.2. Συμμετρική πολυarthρίτιδα	17
2.1.3. Αξονική προσβολή – σπονδυλίτιδα	18
2.1.4. Πυρωτική/καταστροφική arthρίτιδα.....	19
2.1.5. Arthρίτιδα άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.....	19
2.1.6. Νεανική ΨΑ	19
2.1.7. Χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις ΨΑ.....	21
2.2. Εξωarthρικές εκδηλώσεις.....	22
2.2.1. Εκδηλώσεις από το δέρμα	22
2.2.2. Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς.....	24
2.2.3. Εκδηλώσεις από την καρδιά και τους πνεύμονες.....	25
2.2.4. Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό και ουροποιητικό σύστημα	25
Κεφάλαιο 3ο.....	27
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ.....	27
3.1. Γενετικοί παράγοντες.....	27
3.2. Ανοσολογικοί παράγοντες	29
3.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	34
Κεφάλαιο 4ο.....	37
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ	37
4.1. Διαγνωστικά κριτήρια της ΨΑ	37
4.2. Αιματολογικά ευρήματα	41
4.3. Ακτινολογικά ευρήματα	43
4.4. Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση της ΨΑ.....	44
4.5. Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές στη διάγνωση της ΨΑ	45
4.6. Εργαλεία ελέγχου ενεργότητας της ΨΑ	46

4.6.1.	Εκτίμηση ενεργότητας της ΨΑ με προσβολή περιφερικών αρθρώσεων	47
4.6.2.	Εκτίμηση της ενθεσίτιδας στη ΨΑ.....	48
4.6.3.	Εκτίμηση της δακτυλίτιδας στη ΨΑ	49
4.6.4.	Εκτίμηση ενεργότητας της ΨΑ με προσβολή του αξονικού σκελετού	49
4.6.5.	Εκτίμηση του ασθενούς για τη νόσο.....	51
4.6.6.	Ποιότητα ζωής των ασθενών με ΨΑ	51
4.6.7.	Νεότεροι δείκτες για την ενεργότητα της ΨΑ.....	52
4.6.8.	Εκτίμηση των δερματικών εκδηλώσεων στη ΨΑ.....	52
Κεφάλαιο 5ο.....		55
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΨΑ.....		55
5.1.	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη	56
5.2.	Κορτικοστεροειδή	56
5.3.	Συνθετικά ΤτΝΦ	57
5.4.	Βιολογικά ΤτΝΦ.....	61
5.5.	Νεότερες θεραπείες	63
Σκοπός της μελέτης		67
Υλικό και μέθοδοι.....		69
Στατιστική ανάλυση		73
Αποτελέσματα.....		75
Συζήτηση		155
Συμπεράσματα		161
Περίληψη		163
Summary		167
Βιβλιογραφία		169

Συντμήσεις

ΨΑ	Ψωριασική Αρθρίτιδα
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
ICD	διαγνωστικοί κώδικες
ΔΜΣ	Δείκτη Μάζας Σώματος
OR	OddsRatio
TNFα	Tumor Necrosis Factor α
Et al.	et alii
HLA	Human Leucocyte Antigen
Ig	Immunoglobuline
Και συν.	και συνεργάτες
MHC	Major Histocompatibility Complex
IL	Interleukin
Th	βοηθητικά T
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
HIV	Human Immunodeficient Virus
MMPs	μεταλλοπρωτεϊνάσες
PDF	φωσφοδιεστεράση
cAMP	κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor κ
OPG	οστεοπροτεγερίνη
DKK	Dickkopf-related protein
BMP	Bone Morphogen Protein
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
TKE	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
CRP	C αντιδρώσα πρωτεΐνη
ΡΠ	Ρευματοειδής Παράγοντας

ΑεΚΠ	Αντισώματα έναντι Κιτρογλινοποιημένων Πρωτεϊνών
ΑΥ	Αρθρικό υγρό
ΜΤ	Μαγνητική Τομογραφία
ΟΟ	Οστικό Οίδημα
EULAR	European League Against Rheumatism
DAS	Disease Activity Score
VAS	Visual Analog Scale
LEI	Leeds Enthesitis Index
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
LDI	Leeds Dactylitis Index
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
ACR	American College of Rheumatology
HAQ	Health Assessment Questionnaire
PSARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
CPDAI	Composite Psoriatic Disease Activity Index
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
MNAPSI	Modified Nail Psoriasis Severity Index
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντεφλεγμονώδη
ΤτΝΦ	Τροποποιητικά της Νόσου Φάρμακα
MTX	Μεθοτρεξάτη
LFN	Λεφλουνομίδη
CSP	Κυκλοσπορίνη
SSZ	Σουλφασαλαζίνη
NF	Nuclear factor
UMP	μονοφωσφορική ουριδίνη
COX	κυκλοοξυγενάση
LDA	Low Disease Activity
Fab	Fragment antigen binding

Κεφάλαιο 1^ο

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

1.1. Εισαγωγή

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια φλεγμονώδης δυνητικά παραμορφωτική αρθρίτιδα η οποία σχετίζεται άμεσα με την ψωρίαση. Η ΨΑ μπορεί να προσβάλει τις περιφερικές αρθρώσεις, καθώς και τα τενοντοθυλακικά στοιχεία, αλλά και τον αξονικό σκελετό. Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται επίσης από την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων με προσβολή οργάνων και συστημάτων όπως το αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό σύστημα, ο οφθαλμός κ.α. Η ΨΑ έχει πολλές ομοιότητες με την ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες αλλά σήμερα σαφώς αφορίζεται ως αυτόνομη κλινική οντότητα.

Το 1818 περιγράφηκε για πρώτη φορά η σχέση μεταξύ ψωρίασης και ΨΑ από τον Alibert [1]. Ο όρος αρθροπαθητική ψωρίαση χρησιμοποιήθηκε από τον Bazin το 1860. Η λέξη ψωρίαση προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη «ψώρας» που σημαίνει λέπι. Στην αρχαία Ελλάδα ο Ιπποκράτης εισήγαγε την πίσσα στη θεραπεία των δερματικών παθήσεων ενώ ο όρος ψωρίαση αναφέρεται για πρώτη φορά από τον Γαληνό. Η ψωρίαση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια η οποία εμφανίζεται περίπου στο 2-3% του γενικού πληθυσμού [2]. Συναντάται σπάνια στη μαύρη φυλή, στους Ασιάτες και τους Γιαπωνέζους [3].

Από τους ασθενείς στους οποίους θα διαγνωσθεί η ψωρίαση μέρος αυτών θα αναπτύξουν ΨΑ. Οι μελέτες αναφέρουν ποσοστά από 7 έως 40%. Περίπου στο 70%-80% των ασθενών η ψωρίαση εμφανίζεται πριν από την αρθρίτιδα, ενώ 15% των ασθενών εμφανίζουν τα δύο νοσήματα ταυτόχρονα στο ίδιο έτος. Τέλος περίπου το 15% εμφανίζει αρχικώς αρθρίτιδα και τη ψωρίαση ακολουθεί κατά μέσο όρο δύο χρόνια μετά [4,5].

1.2. Επιπολασμός (PREVALENCE)

Οι μελέτες δείχνουν ποσοστά ανάπτυξης ΨΑ από 7-48% μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Δημοσιευμένες μελέτες ασθενών με ψωρίαση που διαγνώστηκαν με ΨΑ

Μελέτη	Έτος	Κέντρο	Αριθμός ασθενών	Επιπολασμός %	Reference
Leczinsky et al.	1948	Σουηδία	534	7	6
Vilanova et al.	1951	Ισπανία	214	25	7
Little et al.	1975	Καναδάς	100	32	8
Leonard et al.	1978	Rochester	77	39	9
Green et al.	1981	Cape Town	61	42	10
Scarpa et al.	1984	Naples	180	34	5
Stern et al.	1985	Βοστώνη	1285	20	11
Zanolli et al.	1992	Winston-Salem	459	17	12
Falk et al.	1993	Kautokeino	35	17	13
Barisic-Drusko et al.	1994	Osijek region	553	10	14
Salvarani et al.	1995	Reggio Emilia	205	36	15
Shbeeb et al.	2000	Η.Π.Α.	1056	6,25	16
Brockbank et al.	2001	Καναδάς	126	31	17
Alenius et al.	2002	Σουηδία	276	48	18
Zachariae et al.	2003	Δανία	5795	30	19
Gisondi et al.	2005	Ιταλία	936	7,7	20
Ibrahim et al.	2009	Ην. Βασίλειο	168	13,8	21
Mease et al.	2013	Η.Π.Α.- Ευρώπη	949	30	22
Ogdie et al.	2013	Ην. Βασίλειο	4064	8,9	23
Maldonado et al.	2014	Αργεντινή	100	17	24
Henesetal.	2014	Γερμανία	404	30,2	25
LópezEstebaránJLetal.	2015	Ισπανία	375	23	26
Ranzaetal.	2015	Βραζιλία	524	33	27

Οι μεγάλες αυτές διαφορές στις μελέτες αποδίδονται από τους ερευνητές αφενός στο διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών αλλά και στη μεγάλη ετερογένεια των μελετών.

Οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες μέχρι σήμερα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΨΑ στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,1 % έως 1% [28,29]. Η ΨΑ εμφανίζεται την 3^η με 4^η δεκαετία της ζωής. Προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα. Η αρθρίτιδα σε ποσοστό περίπου 70% εμφανίζεται μετά την ψωρίαση η οποία εμφανίζεται αρκετά έτη νωρίτερα (έως και 3 δεκαετίες). Συνήθως ο μέσος όρος των ετών εμφάνισης της ψωρίασης έως την ανάπτυξη της αρθρίτιδας είναι 7 έτη. Περίπου το 15% των ασθενών με ψωρίαση θα εμφανίσουν το ίδιο έτος και αρθρίτιδα. Τέλος ένα σημαντικά μικρότερο ποσοστό ασθενών, περίπου 10%, θα εμφανίσει πρώτα την αρθρίτιδα και μετά την ψωρίαση. Στις περιπτώσεις που προηγείται η αρθρίτιδα της ψωρίασης η διάγνωση είναι δυσχερής και συνήθως αργεί [4,30,31].

Ο επιπολασμός της ΨΑ στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται σε ένα μεγάλο εύρος εξαιτίας κυρίως της έως πρόσφατα έλλειψης διαγνωστικών κριτηρίων, ευρέως αποδεκτών, από την επιστημονική

κοινότητα. Σήμερα τα δεδομένα των μελετών αναφέρουν ετήσιο επιπολασμό από 1/100000 ως 420/100000(πίνακας 2).

Πίνακας 2: Δημοσιευμένες μελέτες επιπολασμού της ΨΑ στο γενικό πληθυσμό

Χώρα (Ετος)	Είδος μελέτης	Μέθοδος μελέτης	Κριτήρια διάγνωσης	Επιπολασμός παριστατικά/10 ⁵ (95%CI)	Reference
Η.Π.Α (2000)	Αναδρομική	Ιατρικά αρχεία	Αρθρίτιδα & ψωρίαση	101 (81-121)	16
Ιαπωνία (2001)	Αναδρομική	Ερωτηματολογία	Amor & ESSG	1	32
Ελλάδα (2003)	Αναδρομική	Ιατρικά αρχεία	ESSG	56,6 (49,9-63,2)	33
Αυστραλία (2004)	Αναδρομική	Ερωτηματολογία	Ψωρίαση & πόνος, αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, τενοντίτιδα, οσφυαλγία	500 (0,0-900)	34
Ελλάδα (2005)	Μελέτη επιπολασμού	Ερωτηματολογία	ESSG	170 (100-240)	35
Γαλλία (2005)	Μελέτη επιπολασμού	Τηλεφωνικά ερωτ. & εξέταση	ESSG	190 (80-350)	36
Ιταλία (2005)	Μελέτη επιπολασμού	Ερωτηματολογία & εξέταση	Αρθρίτιδα/αξ. Προσβολή & ψωρίαση	420 (310-610)	37
Η.Π.Α (2005)	Μελέτη επιπολασμού	Ερωτηματολογία	Εκθέσεις ασθενών	250 (180-310)	38
Ισλανδία (2007)	Μελέτη επιπολασμού	Συνέντευξη-Ιατρικά αρχεία-εξέταση	Ψωρίαση & αρθρίτιδα	139 (112-169)	39
Κίνα (2008)	Αναδρομική	Ιατρικά αρχεία	Amor & ESSG	From 10 to 100	40
Δανία (2008)	Μελέτη επιπολασμού	Συνέντευξη-Ιατρικά αρχεία-εξέταση	Moll & Wright CASPAR	150 (130-220) 140 (110-190)	41
Ελλάδα (2008)	Συστηματική ανασκόπηση	Αναζήτηση MedLine	-	From 1 to 420	42
Η.Π.Α. (2009)	Αναδρομική	Ιατρικά αρχεία	CASPAR	158 (132-185)	43
Νορβηγία (2009)	Αναδρομική	Διαγνωστική CD	Αρθρίτιδα & ψωρίαση	127 (106-154)	44
Τσεχία (2010)	Πρόδρομη	1βαθμια κέντρα υγείας	Vasey & Espinoza	49,1 (39,5-60,4)	45
Αργεντινή (2011)	Πρόδρομη	Ιατρικά αρχεία	CASPAR	74 (57-94)	46

Ιδιαίτερης μνείας χρήζει η ελληνική επιδημιολογική μελέτη που διενεργήθηκε από τον Αλαμάνο και συν. το 2003. Με βάση την μελέτη ο επιπολασμός της ΨΑ στη Βορειοδυτική Ελλάδα ανέρχεται 56 παριστατικά ανά 100000 πληθυσμού [33].

1.3. Επίπτωση (INCIDENCE)

Η επίπτωση της ΨΑ στους ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση εξαρτάται από τα χρόνια που διαδράμει η ψωρίαση ως δερματική νόσος στους ασθενείς. Οι μελέτες επίπτωσης δείχνουν ένα εύρος τιμών από 1,87% τα πρώτα χρόνια από την εμφάνιση της ψωρίασης έως 20,5% 30 χρόνια μετά την εμφάνιση της ψωρίασης [47]. Οι βασικότερες μελέτες επίπτωσης της ΨΑ στους ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3).

Πίνακας 3: Δημοσιευμένες μελέτες επίπτωσης της ΨΑ μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση

Χώρα (Έτος)	Είδος μελέτης	Μέθοδος μελέτης	Κριτήρια διάγνωσης	Επιπολασμός % (95%CI)	Reference
Η.Π.Α. (2009)	Αναδρομική	ICD& ιατρικά αρχεία	CASPAR	2,7% - 5 έτη ψωρίασης 3,1% -10 έτη ψωρίασης 5,1% -20 έτη ψωρίασης	48
Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία, Ισπανία, Γερμανία (2010)	Επιδημιολογική μελέτη	Ερωτηματολόγια	Ψωρίαση & αρθρίτιδα	7,4% 20,5% -30 έτη ψωρίασης	49
Καναδάς (2011)	Πρόδρομη μελέτη κοόρτης	Δερματολογικές κλινικές της χώρας	CASPAR	1,87% (0,71-3,03)	50

Η επίπτωση της ΨΑ στο γενικό πληθυσμό επίσης παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί. Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με την επίπτωση της ΨΑ που έχουν δημοσιευτεί, η πρώτη το 2008 από τον Αλαμάνο και συν. και η δεύτερη το 2012 από τον Catanoso M. και συν. Με βάση τις συγκεκριμένες μελέτες η επίπτωση της ΨΑ κυμαίνεται από 0,1 έως 23 περιστατικά ανά 100000 (10^5) κατοίκους ενώ η μέση τιμή της επίπτωσης κυμαίνεται σε 6,5 περιστατικά ΨΑ ανά 10^5 κατοίκους[42,47]. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι παραπάνω ανασκοπήσεις περιλαμβάνουν ασθενείς διαγνωσμένους με ΨΑ με βάση διαφορετικά κριτήρια. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι τα Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR), European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) κριτήρια, διαγνωστικοί κώδικες (ICD) από ιατρικά αρχεία, κλινικά ευρήματα όπως ψωρίαση και συνυπάρχουσα φλεγμονώδης αρθρίτιδα [51]. Μελέτες που διερευνούν την επίπτωση της ΨΑ στο γενικό πληθυσμό παρατίθενται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δημοσιευμένες μελέτες επίπτωσης της ΨΑ στο γενικό πληθυσμό

Χώρα (Έτος)	Είδος μελέτης	Μέθοδος μελέτης	Κριτήρια διάγνωσης	Επιπολασμός παριστατικά/10 ⁵ (95%CI)	Reference
Φιλανδία (1996)	Αναδρομική	Πιστοποιητικά φαρμ. Αγωγής	Περιφ. Αρθρίτιδα/αξονική προσβολή & ψωρίαση	6,1 (4,6-7,6)	52
Η.Π.Α. (2000)	Αναδρομική	Ιατρικά αρχεία	Αρθρίτιδα & ψωρίαση	6,6(5,0-8,2)	16
Ιαπωνία (2001)	Αναδρομική	Ερωτηματολόγια	Amor & ESSG	0,05	32
Σουηδία (2002)	Πρόδρομη	Κέντρα υγείας	Αρθρίτιδα & ψωρίαση	8 (4-15)	53
Ελλάδα (2003)	Αναδρομική	Ιατρικά Αρχεία	ESSG	3,02 (1,55-4,49)	33
Φιλανδία (2003)	Πρόδρομη	Κέντρα υγείας – εξωτερικά ιατρεία	Περιφ. Αρθρίτιδα/αξονική προσβολή & ψωρίαση	23,1 (13,2-37,5)	54
Δανία (2008)	Επιδημιολογική μελέτη	Ιατρικά αρχεία – συνέντευξη & κλινική εξέταση	Moll & Wright CASPAR	6 (3-11)	41
Η.Π.Α (2009)	Αναδρομική	Ιατρικά αρχεία	CASPAR	7,2 (6,0-8,4)	43
Νορβηγία (2009)	Αναδρομική	Κωδικοί ICD	Ψωρίαση & αρθρίτιδα	6,9 (3,5-11,7)	44
Τσεχία (2010)	Πρόδρομη	Κέντρα υγείας	Vasey& Espinoza	3,6 (1,4-7,6)	45
Αργεντινή(2010)	Πρόδρομη	Ιατρικά αρχεία & κωδικοί ICD	CASPAR	6,26 (4,2-8,3)	46
Νορβηγία (2015)	Επιδημιολογική μελέτη	Ερωτηματολόγια & κλινική εξέταση	Ψωρίαση & αρθρίτιδα	41,3 -9 έτη ψωρίασης (35,8-47,6)	55

1.4. Ιδιαίτερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ΨΑ

Τα τελευταία χρόνια μελέτες συνδέουν την παχυσαρκία με την εμφάνιση της ψωρίασης και ΨΑ. Ειδικότερα μελέτες αναδεικνύουν την αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της ψωρίασης και της ΨΑ σε ασθενείς με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Η συσχέτιση φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ισχυρή για τους ασθενείς με ψωρίαση [56]. Μελέτη σε Ιταλούς ασθενείς τεκμηριώνει την συγκεκριμένη συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και ψωρίασης. Στη συγκεκριμένη μελέτη ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio -OR) είναι 1,6 ενώ με την αύξηση του ΔΜΣ ο λόγος αυτός ανέρχεται στο 1,9 [57]. Η συσχέτιση αυτή αναδεικνύεται και για τους ασθενείς με ΨΑ. Μελέτες καταγράφουν την αύξηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της ΨΑ σε υπέρβαρους ασθενείς [58]. Επίσης μία επιδημιολογική μελέτη από τις Η.Π.Α. που συμπεριλαμβάνει μεγάλο αριθμό ασθενών επιβεβαίωσε τη συσχέτιση αυτή καταδεικνύοντας την αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΨΑ με την αύξηση του ΔΜΣ [59].

Όπως ήδη έχει αναφερθεί η ΨΑ εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα ανάμεσα στα δύο φύλα. Υπάρχει όμως με βάση την διεθνή βιβλιογραφία διαφοροποίηση στην εμφάνιση και στην κλινική πορεία της νόσου [60]. Στους άρρενες η αξονική προσβολή είναι πιο συχνή σε σχέση με τις γυναίκες. Επίσης οι άνδρες έχουν βαρύτερες οστικές αλλοιώσεις σε σύγκριση με τις γυναίκες ασθενείς. Στις γυναίκες η ΨΑ εμφανίζεται συχνότερα με συμμετρική πολυαρθρίτιδα [61]. Την ίδια στιγμή η ΨΑ στις γυναίκες ασθενείς εμφανίζεται με μεγαλύτερο λειτουργικό περιορισμό και με μεγαλύτερη επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους [62,63]. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα των ερευνών που διερευνούν τα ιδιαίτερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και την επίδραση που μπορούν να έχουν στους ασθενείς με ΨΑ χρήζουν περαιτέρω μελετών καθώς υπάρχουν και εργασίες οι οποίες έχουν αποτύχει να καταδείξουν τις συγκεκριμένες συσχετίσεις [64].

Το κάπνισμα είναι ένας επιδημιολογικός παράγοντας ο οποίος φαίνεται να έχει επίδραση στους ασθενείς με ΨΑ ο ρόλος του όμως δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί καθώς οι μελέτες δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σήμερα υπάρχει συμφωνία στο γεγονός οι ασθενείς με ΨΑ που καπνίζουν, κατά την έναρξη της νόσου παρουσιάζουν, περισσότερο πόνο, μεγαλύτερο βαθμό κόπωσης, περισσότερες επώδυνες περιοχές, περισσότερες προσβεβλημένες αρθρώσεις και επιδεινωμένη ποιότητα ζωής σε σχέση με αυτούς που δεν καπνίζουν [65, 66].

Το κάπνισμα σήμερα βρίσκεται στο στόχαστρο των μελετών και για το βαθμό που επηρεάζει ή όχι την ανταπόκριση των ασθενών με ΨΑ στη θεραπεία με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor- α -TNF α). Πληθώρα μελετών αναδεικνύει ότι οι ασθενείς με ΨΑ έχουν

χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στις θεραπείες με αντι-TNFα αν καπνίζουν. Επιπροσθέτως οι ασθενείς που καπνίζουν δείχνουν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης με την θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που δεν καπνίζουν [66,67,68].

Κεφάλαιο 2ο

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

2.1. Αρθρικές εκδηλώσεις της ΨΑ

Η ΨΑ χαρακτηρίστηκε ως ξεχωριστή πάθηση το 1964 μετά και την ανακάλυψη του ρευματοειδή παράγοντα και τη συσχέτιση του με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι αρθρικές εκδηλώσεις της ΨΑ χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια και πολυμορφία. Τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες έχουν δημοσιευτεί πολλές μελέτες που αφορούν τις αρθρικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι μελέτες αυτές διακρίνονται από πληθώρα διαφορετικών αποτελεσμάτων γεγονός που οφείλεται σε παράγοντες όπως, η χρήση διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων για την τεκμηρίωση της ΨΑ αλλά και στο γεγονός ότι στη πορεία της νόσου η μία κλινική μορφή μπορεί να μεταπέσει σε άλλη κλινική μορφή [69]. Από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες από την επιστημονική κοινότητα ταξινομήσεις, ακόμη και σήμερα, σαράντα χρόνια μετά, είναι αυτή του Wright και Moll που δημοσιεύτηκε το 1973 σύμφωνα με την οποία διακρίνονται πέντε κλινικές μορφές [70].

- a. Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα ή μονοαρθρίτιδα
- b. Συμμετρική πολυαρθρίτιδα
- c. Αξονική προσβολή – σπονδυλίτιδα
- d. Αρθρίτιδα άπω φαλαγγικών αρθρώσεων
- e. Πυρωτική/καταστροφική αρθρίτιδα

Οι αρθρικές εκδηλώσεις της ΨΑ κατά την έναρξη συνήθως είναι ήπιες χωρίς ιδιαίτερες συστηματικές εκδηλώσεις. Πιο σύγχρονα δεδομένα περιλαμβάνουν στην ταξινόμηση της ΨΑ και τη νεανική ΨΑ ενώ όλο και περισσότεροι συγγραφείς συμπεριλαμβάνουν και το αρθρομυαλγικό σύνδρομο. Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι νεότερες μελέτες διαχωρίζουν 2 υποκατηγορίες στους ασθενείς με προσβολή αξονικού σκελετού, αυτούς με ή χωρίς περιφερική αρθρίτιδα [28, 71].

2.1.1. Ασύμμετρη ολιγορθρίτιδα

Η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα ή μονοαρθρίτιδα αποτελεί την πιο συχνή μορφή εμφάνισης της ΨΑ. Αφορά περίπου το 30% έως 60% των ασθενών [4,70]. Ο συγκεκριμένος κλινικός φαινότυπος εμφανίζεται συνήθως με προσβολή μίας άρθρωσης, πιο συχνά το γόνατο και ταυτόχρονη προσβολή μίας ή δύο μικρών αρθρώσεων συνηθέστερα των μεσοφαλαγγικών ή άπω φαλαγγοφαλαγγικών [31,72]. Η προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων είναι ιδιαίτερα συχνή και με βάση τα δεδομένα ανέρχεται έως το 25% [73]. Η προσβολή μίας μόνο άρθρωσης δεν είναι σπάνια και

ανέρχεται από 16% έως 30%. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει σειρά μελετών και τον κλινικό φαινότυπο κατά τη διάγνωση της ΨΑ (πίνακας 5).

Πίνακας 5: Κλινικός φαινότυπος της ΨΑ

Μελέτη (έτος)	N	Πολυαρθρίτιδα	Ολιγο/μόνο αρθρίτιδα	Σπονδυλίτιδα	Αρθρίτιδα άπω ΦΦ	Πυρωτική αρθρίτιδα
Gladman et al (1987)	220	61	21	2	16	16
Veale et al (1994)	100	33	43	4	16	2
Jones et al (1994)	100	25	63	10	2	-
Michet et al (2005)	504	43	65	<1	-	-
Wilson et al (2009)	147	37	49	8	-	-
Noosent et al (2009)	329	32	55	9	2	2

Πολλές μελέτες αναδεικνύουν ως συνηθέστερη εμφάνιση της νόσου την πολυαρθρική συμμετρική αρθρίτιδα (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Δημοσιευμένες μελέτες με κυρίαρχο φαινότυπο της ΨΑ τη συμμετρική πολυαρθρίτιδα

Μελέτη (έτος)	N	Πολυαρθρίτιδα	Ολιγο/μόνο αρθρίτιδα	Σπονδυλίτιδα	Αρθρίτιδα άπω ΦΦ	Πυρωτική αρθρίτιδα
Roberts et al (1976)	168	80	17	3	-	-
Torre Allonso et al (1991)	180	36	37	23	-	4
Jones et al (1994)	100	63	26	6	1	4
Rajendran et al (2003)	116	48	37	11	3	1
Michet et al (2005)	504	65	-	19	-	-
Madland et al (2005)	634	68	29	3	-	<1

CASPAR et al (2006)	588	63	13	14	4	3
Reich et al (2009)	312	59	32	-	-	5
Zisman et al (2010)	149	50	34	17	19	4
Rather et al (2015)	150	60	14	6	8	2
Donmez et al (2015)	172	38,9	27,3	22,6	11	-

Το παραπάνω γεγονός οφείλεται κατά κύριο λόγο στο διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών αυτών. Όπως ήδη έχει προαναφερθεί ο ένας κλινικός φαινότυπος μπορεί να μεταπέσει σε άλλον στην πορεία της νόσου. Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα μεταπίπτει σε συμμετρική πολυαρθρίτιδα σε ποσοστά που κυμαίνονται περίπου στο 50%, ενώ κάποιες μελέτες αναφέρουν ακόμη υψηλότερα ποσοστά που ανέρχονται στο 67% των ασθενών με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα [31]. Επομένως όταν μιλάμε για την κλινική εμφάνιση της νόσου θα πρέπει να αποσαφηνίζεται εάν αναφερόμαστε στην μορφή κατά την έναρξη της νόσου ή την μορφή στη πορεία των ετών που διαδράμει η ΨΑ. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στα πλαίσια της ασύμμετρης, αλλά και των άλλων μορφών της νόσου, εμφανίζεται και η αρθρίτιδα των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων η οποία θεωρείται κλασική μορφή της ΨΑ [74]. Η δακτυλίτιδα, επίσης είναι χαρακτηριστική εκδήλωση της ΨΑ, αποτελεί φλεγμονή των τενόντων, ελύτρων και της άρθρωσης και έχει σαν αποτέλεσμα την διάχυτη διόγκωση των δακτύλων «αλλαντοειδές δάκτυλο».

2.1.2. Συμμετρική πολυαρθρίτιδα

Η συμμετρική πολυαρθρίτιδα σαν εκδήλωση της ΨΑ αποτελεί ακόμη και σήμερα σημαντικό διαγνωστικό πρόβλημα ειδικότερα στις περιπτώσεις που η αρθρίτιδα προηγείται του ψωριασικού εξανθήματος. Πριν την αναγνώριση του ρευματοειδούς παράγοντα η διαφοροδιάγνωση της συγκεκριμένης μορφής της ΨΑ από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν αδύνατη. Σήμερα είναι η δεύτερη σε συχνότητα κλινική μορφή εμφάνισης της ΨΑ τουλάχιστον κατά την έναρξη της νόσου και η συχνότητα της κυμαίνεται 15%-20% [71]. Στη πορεία εξέλιξης της νόσου η συγκεκριμένη μορφή είναι η πρώτη σε συχνότητα καθώς περίπου οι μισοί ασθενείς με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα θα μεταπέσουν σε συμμετρική πολυαρθρίτιδα. Προσβάλλονται συνήθως οι πηχεοκαρπικές, οι εγγύς και άπω φαλαγγικές αρθρώσεις ενώ μπορεί να προσβάλει και τις μικρές αρθρώσεις των άκρων ποδών αλλά και μεγαλύτερες αρθρώσεις όπως τα γόνατα. Περίπου το 40% των ασθενών με ΨΑ που

θα εμφανιστεί με τη συγκεκριμένη μορφή εμφανίζουν δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα [75,76,77]. Η πολυαρθρική μορφή της νόσου συνοδεύεται συνήθως από έντονο άλγος με προσβολή πολλών αρθρώσεων και δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε παραμορφώσεις των δακτύλων των άκρων χειρών και αγκυλώσεις (γαμψοχειρία και χείρα δίκην εφιππίου). Οδηγά σημεία που μπορούν να διευκολύνουν τον κλινικό ιατρό στη διαφοροδιάγνωση από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι το εξάνθημα, ο θετικός ρευματοειδής παράγοντας, η ονυχοδυστροφία, τα ρευματικά οζίδια, η έντονη και επίμονη πρωινή δυσκαμψία, η δακτυλίτιδα, η παρουσία ή όχι περιαρθρικής οστεοπόρωσης και περιοστικής αντίδρασης, οι παραμορφώσεις των δακτύλων και τέλος η προσβολή του αξονικού σκελετού [78]. Όπως και στην ασύμμετρη μορφή της νόσου μπορεί να συνυπάρχει και με άλλες μορφές όπως η προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων αλλά και προσβολή του αξονικού σκελετού[31, 78].

2.1.3. Αξονική προσβολή – σπονδυλίτιδα

Η προσβολή του αξονικού σκελετού στους ασθενείς με ΨΑ προσομοιάζει κλινικά και απεικονιστικά με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα αλλά σαφώς σήμερα διαχωρίζεται ως ξεχωριστή κλινική οντότητα. Παρατηρείται στο 14-30% των ασθενών με ΨΑ και προσβάλλει το ίδιο και τα δύο φύλλα [79,80,81,82]. Τις περισσότερες φορές η προσβολή του αξονικού σκελετού διαδράμει ασυμπτωματικά ή παρουσιάζει ήπια συμπτωματολογία [83]. Εμφανίζεται συνήθως στα πλαίσια περιφερικής αρθρίτιδας στην πορεία της νόσου συνήθως 5 έως 10 χρόνια από τη διάγνωση και σπανιότερα είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Η προσβολή του αξονικού σκελετού αφορά κατά κύριο λόγο την οσφυϊκή μοίρα και λιγότερο συχνά την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης [84,85]. Κλινικά εμφανίζεται συχνότερα με φλεγμονώδη οσφυαλγία κατά την οποία το άλγος βελτιώνεται με τις κινήσεις και επιδεινώνεται με την κατάκλιση ή τις πρωινές ώρες κατά την έγερση. Χαρακτηριστική επίσης είναι και η πρωινή δυσκαμψία διάρκειας πλέον των 30 λεπτών. Σε μεγαλύτερο ποσοστό (απεικονιστικά) οι ασθενείς εμφανίζουν κυρίως ασύμμετρη ιερολαγονίτιδα ενώ στους προσβεβλημένους σπονδύλους εμφανίζονται συνδεσμοφότα [78,85]. Η προσβολή της αυχενικής μοίρας στους ασθενείς με ΨΑ συχνά εκδηλώνεται με πόνο και δυσκαμψία ενώ σπανιότερα μπορεί να οδηγήσει σε αγκύλωση και ατλαντοαξονικό υπεξάρθρημα [84,86,87].

Βασική διαφοροποίηση της νόσου σε σχέση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι ότι παρά την προσβολή του αξονικού σκελετού στη ΨΑ η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης και η θωρακική έκπτυξη διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα χωρίς περιορισμό [88]. Επίσης η κλινική συμπτωματολογία είναι ηπιότερη σε σχέση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Επιπροσθέτως

στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα η ιερολαγονίτιδα είναι πάντα αμφοτερόπλευρη σε αντίθεση με τη ΨΑ που είναι κατά κύριο λόγο ετερόπλευρη. Τέλος σε αντίθεση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σπάνια προσβάλλονται οι ζυγο-αποφυσιακές αρθρώσεις (αρθρώσεις facet) [89,90].

2.1.4. Πυρωτική/καταστροφική αρθρίτιδα

Η πυρωτική ή καταστροφική ΨΑ είναι η πιο βαριά μορφή από τις πέντε κλινικές μορφές όπως αυτές περιγράφηκαν από τον Wright και Moll. Η συχνότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης μορφής κυμαίνεται από 1% έως 21% [91,92,93]. Η κλινική συμπτωματολογία της περιλαμβάνει αρθρίτιδα των φαλαγγικών αρθρώσεων, των μετακαρποφαλαγγικών και μεταταρσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Η προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων στη συγκεκριμένη μορφή είναι τυπική. Χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα της καταστροφικής ψωριασικής αρθρίτιδας λόγω της οστεόλυσης, είναι η βράχυνση των φαλαγγίων, η παραμόρφωση «δίκην τηλεσκοπίου», και ο έντονος κριγμός κατά τις κινήσεις ενώ σε περιπτώσεις βαριάς αρθρίτιδας προκύπτουν αγκυλώσεις. Ακτινολογικά από τα πιο χαρακτηριστικά ευρήματα είναι η εικόνα «pencil in cup», οι διαβρώσεις, τα υπεξαρθρήματα και τέλος χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα των οροαρνητικών αρθριτίδων είναι η περιοστική αντίδραση [94,95]. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν κοινά αποδεκτά κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου με βάση τη GRAPPA ταξινόμηση η οστεόλυση θεωρείται καθοριστικής σημασίας εύρημα και η προσβολή μίας άρθρωσης θεωρείται αρκετή για τη διάγνωση.

2.1.5. Αρθρίτιδα άπω φαλαγγικών αρθρώσεων

Η αρθρίτιδα των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων θεωρείται τυπική μορφή στους ασθενείς με ΨΑ. Μερικοί ερευνητές αμφισβητούν την ύπαρξη της ως ξεχωριστό φαινότυπο της νόσου [73,96]. Όπως προαναφέρθηκε μπορεί να παρουσιαστεί στα πλαίσια των άλλων φαινοτύπων της νόσου (συμμετρική πολυαρθρίτιδα, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα κ.α) ή μόνη της ως ξεχωριστός φαινότυπος της νόσου. Η συχνότητα εμφάνισής της αρθρίτιδας των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων ανέρχεται περίπου 5% [97]. Εμφανίζεται πιο συχνά ως συμμετρική αρθρίτιδα με συμμετοχή πολλών ή λίγων αρθρώσεων ενώ απεικονιστικά συχνές είναι και οι διαβρώσεις.

2.1.6. Νεανική ΨΑ

Η Νεανική ΨΑ ίσως είναι η πιο πολυσυζητημένη μορφή νεανικής αρθρίτιδας καθώς πολλοί ερευνητές έχουν αμφισβητήσει την άποψη ότι αποτελεί ξεχωριστή κλινική οντότητα [98,99]. Εμφανίζεται σε παιδιά κάτω των 16 ετών και έχει καλή πρόγνωση. Αποτελεί το 10% περίπου των ασθενών με Νεανική Ιδιοπαθή αρθρίτιδα [100]. Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου ορίστηκαν το

1994 και αναθεωρήθηκαν τελευταία φορά το 2001 από την ILAR-International League of Associations for Rheumatology (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Τα διαγνωστικά κριτήρια ILAR για τη νεανική ΨΑ

Διάγνωση Νεανικής Ψωριασικής Αρθρίτιδας
Αρθρίτιδα με τυπική ψωρίαση ή Αρθρίτιδα με τουλάχιστον 3 από τα ελάχιστα κριτήρια
<ol style="list-style-type: none"> 1. Δακτυλίτιδα 2. Βοθρία ονύχων ή Ονυχόλυση 3. Ψωριασιόμορφο εξάνθημα 4. Οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης
Πιθανή Νεανική Ψωριασική Αρθρίτιδα
Αρθρίτιδα και 2 από τα ελάχιστα κριτήρια
Κριτήρια αποκλεισμού της νόσου
<ol style="list-style-type: none"> 1. Αρθρίτιδα σε άρρενα ασθενή με θετικό HLAB27 με ηλικία έναρξης της αρθρίτιδας άνω των 6 ετών 2. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ενθεσίτιδα σχετιζόμενη αρθρίτιδα, ιερολαγονίτιδα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα σε 1^{ου} βαθμού συγγενή 3. Παρουσία θετικού IgMRF τουλάχιστον 2 φορές σε μεσοδιάστημα 6 μηνών 4. Παρουσία συστηματικής νεανικής αρθρίτιδας

Η νεανική μορφή διαφοροποιείται από τη νόσο στους ενήλικες καθώς στα παιδιά τα ποσοστά εμφάνισης της αρθρίτιδας πριν από την ψωρίαση είναι ιδιαίτερα υψηλά και κυμαίνονται από 23% έως και 58% [Stoll 2006] γεγονός που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής καθώς μπορεί να δημιουργήσει διαγνωστικά προβλήματα. Η νόσος εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα σε ηλικία έως 5 ετών και σε μεγαλύτερες παιδικές ηλικίες στην εφηβεία. Το παραπάνω γεγονός σχετίζεται και με το κλινικό φαινότυπο της νόσου καθώς στις ηλικίες έως 5 ετών η συχνότητα είναι μεγαλύτερη στα θήλεα, παρουσιάζεται πιο συχνά δακτυλίτιδα, πολυαρθρική προσβολή και ανιχνευονται θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα. Αντιθέτως, παρουσιάζουν σπανιότερα ενθεσίτιδα και αξονική προσβολή [101]. Μπορεί να εμφανιστεί ως μόνοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα με πιο συχνή προσβολή αυτή της

κατά γόνου άρθρωσης ενώ στη πορεία της νόσου μπορούν να προστεθούν και άλλες αρθρώσεις και να μεταπέσει σε πολυαρθρική μορφή. Η παρουσία θετικών αντιτυρηνικών αντισωμάτων που εμφανίζεται στο 15% των ασθενών συσχετίζεται με την εμφάνιση ιριδοκυκλίτιδας [102].

2.1.7. Χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις ΨΑ

Ενθεσίτιδα: Ορίζεται ως η φλεγμονή στο σημείο πρόσφυσης των τενόντων, των συνδέσμων και των θυλάκων πάνω στο οστό [103]. Η ενθεσίτιδα σήμερα αποτελεί συχνό εύρημα στους ασθενείς με ΨΑ καθώς συναντάται περίπου στο 1/3 αυτών [104]. Η κλινική διάγνωση της ενθεσίτιδας συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα μπορεί όμως να σχετίζεται με εκφυλιστικού και μηχανικού τύπου βλάβες, ινομυαλγία και όχι απαραίτητα με τη ΨΑ [105]. Τα συχνότερα σημεία εμφάνισης ενθεσοπάθειας είναι στο σημείο κατάφυσης του Αχιλλείου τένοντα, στους τροχαντήρες, στις μυοτενοντώδεις προσφύσεις της πυέλου και στο σημείο πρόσφυσης της πελματιαίας απονεύρωσης στην πτέρνα. Η διάγνωση της ενθεσοπάθειας γίνεται και με απεικονιστικές μεθόδους. Η ακτινογραφία αναδεικνύει την χαρακτηριστική για τις οροαρνητικές αρθρίτιδες «βαμβακόμορφη» περιοστική αντίδραση πέριξ των ενθέσεων. Η μαγνητική τομογραφία επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση της [106]. Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της ενθεσίτιδας στους ασθενείς με ΨΑ έχει και ο υπέρηχος [107]. Με την εκτεταμένη χρήση των υπερήχων τα τελευταία χρόνια, διαπιστώθηκε ότι η ενθεσίτιδα είναι πιο συχνή από ότι πιστεύαμε και αγγίζει περίπου το 40% των ασθενών με ψωρίαση ακόμη και αν δεν έχουν εκδηλώσει αρθρίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς με ενθεσίτιδα όμως όχι περισσότερο από το 2% θα αναπτύξουν αρθρίτιδα [108].

Δακτυλίτιδα: Η δακτυλίτιδα η αλλιώς «αλλαντοειδές δάκτυλο» ορίζεται η φλεγμονή ολόκληρου του δακτύλου (άνω και/ή κάτω άκρου). Είναι αποτέλεσμα της υμενίτιδας των προσβεβλημένων αρθρώσεων αλλά και τενοντοελυτρίτιδας των καμπτήρων των δακτύλων [109]. Η δακτυλίτιδα προσβάλλει περισσότερο συχνά τα δάχτυλα των άκρων ποδών σε σχέση με τα δάχτυλα των άκρων χειρών. Η δακτυλίτιδα θεωρείται δυσμενής προγνωστικός δείκτης καθώς μελέτες δείχνουν ότι οι αρθρώσεις που προσβάλλονται από δακτυλίτιδα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν διαβρώσεις [110]. Η δακτυλίτιδα κλινικά παρουσιάζεται οξέως με σημεία τοπικής φλεγμονής, οίδημα, θερμότητα, διόγκωση, πόνο και διαταραχή της λειτουργικότητας. Μπορεί να μεταπέσει σε χρόνια χωρίς συμπτώματα με τη διόγκωση όμως να παραμένει και χωρίς να ανταποκρίνεται στη θεραπεία.

2.2. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

2.2.1. Εκδηλώσεις από το δέρμα

Η ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη υποτροπιάζουσα πάθηση του δέρματος. Συναντάται περίπου στο 2% στη καυκάσια φυλή ενώ είναι σπάνια στους Ιάπωνες, τους μαύρους και τους Ασιάτες [111,112]. Κλινικά χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση εξανθήματος σε διάφορα σημεία του δέρματος και σε διαφορετική έκταση. Το εξάνθημα περιγράφεται ως σαφώς αφοριζόμενη από το υγιές δέρμα, ερυθματώδη πλάκα ή κηλίδα. Το εξάνθημα καλύπτεται από αργυρόχρωμα λέπια και μπορεί να υποτροπιάζει. Προσβάλλονται δυνητικά όλα τα σημεία του σώματος [113,114]. Το εξάνθημα της ψωρίασης είναι αποτέλεσμα της διαταραγμένης διαδικασίας της κερατινοποίησης [115,116]. Ακόμη δεν έχει αποσαφηνιστεί η πλήρως σημασία της ψωρίασης σε σχέση με την εμφάνιση και την πρόγνωση της ΨΑ. Υπάρχουν μελέτες που συνδέουν την εκτεταμένη ψωρίαση με την εμφάνιση σε αυτούς τους ασθενείς αρθρίτιδας, παρά το γεγονός ότι η ΨΑ και η ψωρίαση δεν συνδέονται κλινικά στη πορεία της νόσου [117]. Την ίδια στιγμή μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση περίπου 15% πάσχουν από ΨΑ χωρίς να λαμβάνουν κάποια θεραπεία [118]. Η ψωρίαση εμφανίζεται με μεγάλη ετερογένεια, σήμερα είναι διακριτές οι παρακάτω μορφές ψωρίασης:

Ψωρίαση κατά πλάκας-κοινή ψωρίαση (Plaque psoriasis) -Αποτελεί την πιο συχνή μορφή. Μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση περισσότεροι από 55% πάσχουν από την συγκεκριμένη μορφή ενώ άλλες μελέτες δείχνουν πολύ υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης που μεταξύ του συνολικού πληθυσμού φτάνει το 86% [119,120,121]. Εμφανίζεται με ερυθματώδεις πλάκες που είναι σαφώς αφοριζόμενες και έχουν στην επιφάνεια τους αργυρόχρωμα «λέπια». Οι πλάκες μπορεί να είναι εντοπισμένες ή να συρρέουν μεταξύ τους και να προσβάλουν μεγαλύτερη επιφάνεια του σώματος. Η συνηθέστερη εντόπιση τους είναι συνήθως συμμετρικά στους αγκώνες, στα γόνατα, στο τριχωτό της κεφαλής, στη μεσογλουτιαία σχισμή και στην οσφύ. Μπορούν να προκαλέσουν κνησμό, αίσθημα τάσης αλλά και να αιμορραγήσουν λόγω των ρήξεων που συμβαίνουν εξαιτίας της ξηρότητας και της ακαμψίας της πλάκας. Τέλος μπορεί να βρίσκονται για εβδομάδες ή και μήνες στον ασθενή, να υποχωρήσουν αυτόματα με την θεραπεία και να υποτροπιάσουν.

Η κοινή ψωρίαση διακρίνεται σε 2 τύπους. Ο τύπος I ο οποίος εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες. Εμφανίζει οικογενειακή διασπορά και έχει χειρότερη πρόγνωση. Στους ασθενείς με τύπου I ψωρίαση το Human Leucocyte Antigen (HLA) Cw6 εμφανίζεται σε ποσοστό 80%. Ο τύπος II κοινής ψωρίασης εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, δεν παρουσιάζει οικογενειακή διασπορά και έχει καλύτερη πρόγνωση. Στους ασθενείς με τύπου II ψωρίαση το HLA-Cw6 εμφανίζεται θετικό σε ποσοστό 30% [122,123].

Σταγονοειδής ψωρίαση (guttate psoriasis) - Η συγκεκριμένη μορφή ψωρίασης αποτελεί πιο σπάνια εκδήλωση αποτελεί περίπου το 2% των περιστατικών ψωρίασης. Η σταγονοειδής ψωρίαση εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες συνήθως κάτω των 30 ετών και ανήλικους. Το χαρακτηριστικό εξάνθημα της περιγράφεται ως μικρή βλατίδα διαμέτρου έως 1 cm κυρίως στο κορμό [124]. Εμφανίζεται συνήθως μετά από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις του αναπνευστικού [125] αλλά και σπανιότερα από άλλες λοιμώξεις [126,127,128]. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί κατά την διάρκεια μείωσης των στεροειδών ή κατά τη λήψη διαφόρων φαρμάκων. Η σταγονοειδής ψωρίαση εμφανίζεται ως οξεία μορφή και υποχωρεί αυτόματα, ενώ μερικές περιπτώσεις μεταπίπτουν σε κοινή ψωρίαση.

Ερυθροδερμική ψωρίαση (Erythrodermic psoriasis) - Είναι σπάνια, αλλά είναι βαριά μορφή ψωρίασης. Χαρακτηρίζεται από προσβολή όλου του δέρματος το οποίο γίνεται ερυθρό και καλύπτεται από λέπια ενώ μπορεί να εμφανιστούν πυρετός, ρίγος και κακουχία. Στις βαριές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί υποαλβουμιναιμία, υποθερμία, οιδήματα [129]. Συνήθως προσβάλλει όλο το δέρμα τριχωτό κεφαλής, κορμό, άκρα, όνυχες, παλάμες και πέλματα. Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης της συγκεκριμένης μορφής ψωρίασης είναι η απότομη διακοπή θεραπείας της νόσου, η χρήση στεροειδών, η λοίμωξη, ο αλκοολισμός το άγχος κ.α. [130].

Φλυκταινώδης ψωρίαση (Pustular psoriasis) – Επίσης σπάνια μορφή ψωρίασης η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση φλυκταινών. Οι φλύκταινες μπορεί να ενωθούν να γίνουν μεγαλύτερες σε διαστάσεις ενώ μπορεί να περιέχουν πύο. Όταν ραγούν μπορεί να συνοδεύονται από πόνο. Κλινικά διακρίνουμε δύο μορφές φλυκταινώδους ψωρίασης. Την εντοπισμένη μορφή στην οποία οι φλύκταινες εμφανίζονται στις παλάμες και στις πατούσες και σχετίζονται και με αλλοιώσεις στους όνυχες [130]. Η γενικευμένη μορφή φλυκταινώδους ψωρίασης είναι σοβαρή και εκδηλώνεται με την εμφάνιση φλυκταινών σε όλο το σώμα οι οποίες ενώνονται σχηματίζοντας μεγάλες φλύκταινες, «λίμνες» πύου». Η κλινική κατάσταση μπορεί να συνοδεύεται από συστηματικές εκδηλώσεις όπως πυρετός, κακουχία, ονυχόλυση κ.α. [130].

Ανάστροφη ψωρίαση (Inverse psoriasis) -Αποτελεί σπάνια μορφή ψωρίασης το εξάνθημα της οποίας παρουσιάζει χαρακτηριστική εντόπιση στις καμπτικές επιφάνειες, στις μασχάλες, στο περίνεο, στις μηροβουβωνικές περιοχές και τέλος στη μεσογλουτιαία σχισμή. Το εξάνθημα παρουσιάζει μικρότερου βαθμού απολέπιση σε σχέση με τη κοινή ψωρίαση. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση του εξανθήματος είναι η θερμότητα, ο τραυματισμός και η λοίμωξη των περιοχών [130].

Διαταραχές στους όνυχες: Η προσβολή των ονύχων απαντάται στους ασθενείς με ψωρίαση σε ποσοστά που κυμαίνονται από 15% έως 50% ενώ στους ασθενείς με ΨΑ απαντάται σε ποσοστό 85% [131,132,133]. Οι διαταραχές που είναι ενδεικτικές για τη νόσο είναι η ονυχόλυση, τα βοθρία και οι ελαιώδεις κηλίδες [134]. Η προσβολή των ονύχων στους ασθενείς με ΨΑ είναι πρώιμη ένδειξη για τη διάγνωση. Μελέτες έχουν συσχετίσει την προσβολή των ονύχων με διάφορες πτυχές της ΨΑ. Η προσβολή των ονύχων έχει συσχετιστεί από ερευνητές με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων [135,136]. Επίσης υπάρχουν συσχετίσεις που δείχνουν ότι η προσβολή ονύχων και ειδικότερα η παρουσία ονυχόλυσης σχετίζεται με προσβολή εν γένει των περιφερικών αρθρώσεων [137]. Τέλος φαίνεται ότι η προσβολή των ονύχων συμβάλλει σε διαφορετικές εκδηλώσεις στα πλαίσια της ψωριασικής νόσου όπως στην ενθεσοπάθεια [138] αλλά και γενικότερα στην αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης της ΨΑ [139].

2.2.2. Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς

Η οικογένεια των οροαρνητικών σπονδυοαρθροπαθειών χαρακτηρίζεται ως μία ομάδα παθήσεων με κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των οποίων είναι και οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις τους. Η ΨΑ μπορεί να προκαλέσει στα πλαίσια των εξωαρθρικών εκδηλώσεων της νόσου βλάβες στον οφθαλμό. Η πιο κοινή εκδήλωση της νόσου είναι πρόσθια ραγοειδίτιδα. Η ραγοειδίτιδα στη ΨΑ εμφανίζεται περίπου στο 25.1% [140]. Οι έρευνες δείχνουν ότι η εμφάνιση της ραγοειδίτιδας σχετίζεται άμεσα με την διάρκεια της νόσου. Στη μετανάλυση του Zeboulon και συν. που συμπεριελήφθησαν ασθενείς με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες μεταξύ των οποίων και η ΨΑ, φάνηκε ότι στη πρώιμη νόσο (<5 ετών) η συχνότητα εμφάνισης της ραγοειδίτιδας ανέρχεται στο 12% σε αντίθεση με την εγκατεστημένη νόσο (>30 ετών) όπου η συχνότητα εμφάνισης της αγγίζει το 43% [140].

Η ραγοειδίτιδα στους ασθενείς με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες, μεταξύ των οποίων και ΨΑ σχετίζεται επίσης και με την παρουσία του HLA-B27. Οι HLA-B27 (+) ασθενείς παρουσιάζουν ραγοειδίτιδα σε ποσοστό 39,8%. Στους ασθενείς με HLA-B27 (-) τα ποσοστά εμφάνισης της ραγοειδίτιδας είναι πολύ χαμηλότερα και προσεγγίζουν το 13.6% [140]. Τέλος στην ίδια μετανάλυση που περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ασθενών η εμφάνιση της ραγοειδίτιδας σχετίζεται και με το φύλο. Οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά σε σχέση με τους άνδρες με τα ποσοστά να κυμαίνονται στο 33,3% και 28,5% αντίστοιχα [140]. Η προσβολή του οφθαλμού μπορεί να παρουσιαστεί και πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας σε ασθενείς που έχουν μόνο δερματικές εκδηλώσεις ψωρίασης. Το εύρος των εκδηλώσεων είναι μεγάλο. Η κύρια εκδήλωση λόγω της σοβαρότητας και των επιπλοκών που μπορεί να έχει είναι η ραγοειδίτιδα [141,142,143].

2.2.3. Εκδηλώσεις από την καρδιά και τους πνεύμονες

Η προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος στη ψωριασική αρθρίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνια και έγκειται στην αορτική ανεπάρκεια, στη διάταση της ρίζας της κοιλιακής αορτής και ακόμη πιο σπάνιες εκδηλώσεις οι οποίες συνήθως διαδράμουν υποκλινικά. Μάλιστα μελέτη σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που διενεργήθηκε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ανέδειξε στο 82% διαφόρου βαθμού βλάβες στην αορτική βαλβίδα και στην αορτική ρίζα [144,145]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι πλήρως κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνουν οι αλλαγές αυτές και υπάρχουν δεδομένα ότι στις αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα άμεσο ρόλο διαδραματίζει και το HLA-B27 και ιδιαίτερα στις διαταραχές αγωγιμότητας που παρατηρούνται [28,146,147].

Επίσης τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί για τη πιθανή συσχέτιση που δυνητικά υπάρχει με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΨΑ[148]. Φαίνεται ότι ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ΨΑ παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ισχαιμικής καρδιοπάθειας, υποκλινικής αθηρωμάτωσης και περιφερικής αγγειοπάθειας [149,150,151]. Αν και δεν είναι πλήρως κατανοητοί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί η φλεγμονή, η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, το οξειδωτικό στρες και η διαταραχή στη λειτουργία του ενδοθελίου[152].

Η προσβολή των πνευμόνων είναι μία εξαιρετικά σπάνια εκδήλωση της ΨΑ και γενικότερα της ομάδας των οροαρνητικώνσπονδυλοαρθροπαθειών. Το εύρημα το οποίο περιγράφεται, κυρίως, είναι η ίνωση στους άνω λοβούς του πνεύμονα [153]. Το εύρημα είναι ωστόσο ακτινολογικό και δεν παρουσιάζει κλινική σημασία [154]. Επίσης σε μελέτη που έγινε σε 52 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα οι οποίοι εκτιμήθηκαν με αξονική θώρακος διαπιστώθηκαν μη ειδικές αλλοιώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα (40%), λεμφαδενοπάθεια (19%), εμφύσημα (10%), βρογχιεκτασίες (8%) και τέλος αλλοιώσεις του υπεζωκότα (8%) [155].

2.2.4. Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό και ουροποιητικό σύστημα

Η σχέση μεταξύ των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και ειδικότερα της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας με τις οροαρνητικέςσπονδυλοαρθροπάθειες μεταξύ των οποίων τη ΨΑ είναι γνωστή και υπάρχουν σοβαρά δεδομένα που την υποστηρίζουν, παρά το γεγονός ότι δεν είναι απολύτως γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο συνδέονται οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις [156,157]. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το 5%-10% των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου θα αναπτύξουν σπονδυλοαρθροπάθεια ενώ μεγαλύτερο ποσοστό αυτών θα αναπτύξει άλλες μυοσκελετικές εκδηλώσεις [156,158]. Την ίδια στιγμή σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με

σπονδυλοαρθροπάθεια, που αγγίζει το 60%, παρουσιάζονται βλάβες που σχετίζονται με αλλοιώσεις που συναντάμε στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου μετά από διενέργεια ενδοσκοπικού ελέγχου του εντέρου [159]. Οι ασθενείς με ψωρίαση επίσης παρουσιάζουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη νόσου του Crohn (RR 3,49) ενώ ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται όταν υπάρχει ΨΑ (RR 6,54) [160,161,162].

Η προσβολή του νεφρού και γενικότερα του ουροποιογεννητικού συστήματος είναι επίσης σπάνια στους ασθενείς με ΨΑ [163]. Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η δευτεροπαθής προσβολή του νεφρού από αμυλοείδωση. Σήμερα εξαιτίας της πιο πρώιμης διάγνωσης και της καλύτερης αντιμετώπισης της ΨΑ τη συναντάμε ακόμη σπανιότερα [164,165,166]. Ίσως η χαρακτηριστικότερη εκδήλωση της ΨΑ από το ουροποιητικό σύστημα είναι η IgA νεφροπάθεια. Η συχνότητα εμφάνισης της επίσης είναι σπάνια [167]. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με ΨΑ σε μεγάλο ποσοστό, που αγγίζει το 11%, εμφανίζονται μη ειδικές εκδηλώσεις όπως μικροσκοπική αιματουρία, πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, εκτροπή νεφρικής λειτουργίας κ.α. [168,169].

Κεφάλαιο 3ο

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΪΤΙΔΑΣ

Η ΨΑ είναι μία χρόνια φλεγμονώδης πάθηση η οποία σχετίζεται άμεσα με την ψωρίαση του δέρματος. Οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες με τις οποίες μία αρχική διαταραχή στο επίπεδο των κερατινοκυττάρων στο δέρμα μεταφέρεται στις αρθρώσεις αλλά και άλλα όργανα και συστήματα, προκαλώντας φλεγμονώδεις και καταστροφικές, πολλές φορές, παθολογικές εξεργασίες δεν είναι ακόμη και σήμερα πλήρως κατανοητές. Στην παθοφυσιολογία της ψωριασικής νόσου συμμετέχουν περιβαλλοντικοί, γενετικοί και ανοσιακοί παράγοντες. Ο καθοριστικός ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στη παθογένεια της ΨΑ σήμερα είναι ευρέως αποδεκτός και επαρκώς τεκμηριωμένος. Μελέτες δεικνύουν την ενορχήστρωση της ανοσιακής απάντησης στη ΨΑ μέσω μορίων προσκόλλησης, κυτταροκινών, μεταλλοπρωτεϊνών και αγγειακών παραγόντων.

3.1. Γενετικοί παράγοντες

Η σημασία της κληρονομικότητας στους ασθενείς με ΨΑ είναι ήδη γνωστή από το 1973 που ο Moll και συν. ανέδειξαν την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της ψωρίασης και ΨΑ μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού. Οεπιπολασμός της νόσου μεταξύ συγγενών 1^{ου} βαθμού είναι 49 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [170]. Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση μεταξύ 1^{ου} βαθμού συγγενών με ψωρίαση και ΨΑ είναι σημαντικά αυξημένη και ανέρχεται στο 15,2 % και 7,6% αντίστοιχα [171]. Δεδομένα που επιβεβαιώνονται και από μελέτες που έχουν γίνει με μονοζυγωτικά δίδυμα [172].

Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτή η άποψη ότι η κλινική ετερογένεια της νόσου μπορεί να οφείλεται και στην ετερογένεια που παρουσιάζεται στους γενετικούς παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση της νόσου. Περισσότερο τεκμηριωμένες με επαρκή βιβλιογραφία είναι οι μελέτες που αφορούν το HLA αντιγόνο τάξης I του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC). Διακρίνονται δύο μοτίβα επιδεκτικότητας της νόσου. Το πρώτο που αφορά το αντιγόνο HLA-Cw*0602 που σχετίζεται με συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο της νόσου. Στους συγκεκριμένους ασθενείς εμφανίζεται βαριά και εκτεταμένη ψωρίαση ενώ οι μυοσκελετικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συνήθως μετά από περίπου 10 χρόνια [173]. Ο δεύτερος σαφώς διακριτός κλινικός φαινότυπος συσχετίζεται με την παρουσία αντιγόνων HLA-B και ειδικότερα HLA-B27, HLA-B38, HLA-B08 τα οποία υπερεκφάζονται στους ασθενείς με βαρύτερες μυοσκελετικές εκδηλώσεις [173]. Ειδικότερα, το HLA-B38 και το HLA-B39 εμφανίζονται συχνότερα

σε ασθενείς με περιφερική προσβολή-αρθρίτιδα. Το αντιγόνο HLA-B27 σχετίζεται με προσβολή του αξονικού σκελετού και εικόνα σπονδυλίτιδας [174]. Επίσης υπάρχουν συσχετίσεις που συνδέουν την εμφάνιση διαβρωτικής-καταστροφικής περιφερικής αρθρίτιδας με την παρουσία του HLA-B27, του HLA-B39 και HLA-A02. Αντιστρόφως, με προστατευτική δράση σχετίζεται η παρουσία του αντιγόνου HLA-DR7 [175].

Επιπλέον έχει περιγραφεί και ο ρόλος των HLA τάξης II μορίων στη παθογένεια της ΨΑ αν και θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα δεδομένα δεν είναι επαρκή. Από έρευνες προκύπτει ότι τα μόρια HLA τάξης II μπορεί να σχετίζονται με αύξηση της επιδεκτικότητας ως προς τη νόσο [176] ή με διάφορες αλληλοεπιδράσεις μπορεί να σχετίζονται με την κλινική εμφάνιση της νόσου [177] και ειδικότερα με πιο βαριά προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος και την παρουσία διαβρώσεων [178,179,180] αν και τα δεδομένα δεν είναι καταληκτικά.

Επιπροσθέτως σε σειρά μελετών έχουν ταυτοποιηθεί γονίδια τα οποία σχετίζονται με μόρια σηματοδότησης που με την σειρά τους εμπλέκονται στις διαδικασίες της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Σε μία πρόσφατη μελέτη το γονίδιο RUNX3 βρέθηκε να υπερεκφράζεται σε ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ. Στους ασθενείς με ψωρίαση σχετίζεται με επίμονες δερματικές εκδηλώσεις ενώ με βάση την έρευνα φαίνεται να αυξάνει την επιδεκτικότητα των ασθενών στη ΨΑ. Το γονίδιο RUNX3 είναι σημαντικός ρυθμιστής (transcriptional regulator) των CD8 T-λεμφοκυττάρων που γνωρίζουμε ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο και στις παθογενετικές διαδικασίες που αφορούν το δέρμα αλλά και στις φλεγμονώδεις διαδικασίες που αφορούν την αρθρίτιδα [181].

Όπως γίνεται κατανοητό από τα παραπάνω, υπάρχουν γονίδια που εμπλέκονται στις παθογενετικές διαδικασίες και της ψωρίασης και της ΨΑ γεγονός που σημαίνει ότι και οι δύο παθήσεις μπορούν να έχουν κοινές παθοφυσιολογικές διαδικασίες. Υπάρχουν όμως και μελέτες που αναδεικνύουν διαταραχές που συναντάμε μόνο στη ψωρίαση ή στη ΨΑ [182]. Έχουν ταυτοποιηθεί γονίδια που ελέγχουν σηματοδοτικά μόρια που σχετίζονται με την λειτουργία του δέρματος και στα οποία περιλαμβάνονται το LC3, DEFB4 κ.α. [183]. Τέλος έχει περιγραφεί σε ζωικά μοντέλα με ενθεσίτιδα μία συσχέτιση με τον υποδοχέα της Interleukin (IL)-23 (IL23R) ο οποίος βρίσκεται στα βλαστικά κύτταρα τα οποία συναντάμε στις ενθέσεις [184]. Στο συγκεκριμένο μοντέλο, η σύνδεση του υποδοχέα με την IL-23 είχε σαν αποτέλεσμα ανοσολογική απάντηση με έκκριση κυτταροκινών και την εμφάνιση κλινικού φαινότυπου ενθεσίτιδας παρόμοια με αυτή στους ανθρώπους. Οι συγκεκριμένες μελέτες είναι πολύ σημαντικές καθώς δίνουν νέες κατευθύνσεις στην θεραπευτική αντιμετώπιση της πάθησης.

3.2. Ανοσολογικοί παράγοντες

Οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στη ψωρίαση και ΨΑ είναι μία πρόκληση για τους ερευνητές. Μία παθοφυσιολογική διαδικασία στην οποία εμπλέκονται η φυσική και επίκτητη ανοσία ξεκινάει αρχικά με προσβολή του δέρματος και στη συνέχεια προσβάλλονται δομές όπως ο υμένας της άρθρωσης και προκαλείται κλινική αρθρίτιδα. Ακόμη και σήμερα δεν είναι πλήρως κατανοητές στην ολότητα τους οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες. Μελέτες καταδεικνύουν ότι κάποιες από τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες είναι κοινές και για τις δύο παθήσεις ενώ άλλες διαδικασίες τις συναντάμε μόνο στην ψωρίαση ή στη ΨΑ.

Στη ψωρίαση, στις φλεγμονώδεις διαδικασίες συμμετέχουν η φυσική και η επίκτητη ανοσία [185]. Στη παθογένεια της ψωρίασης η βασική διαταραχή που παρατηρείται είναι δυσλειτουργία των κερατινοκυττάρων [186]. Τα κερατινοκύτταρα ενεργοποιούνται από κάποιο ερέθισμα (τραυματισμό, μικροβιακό παράγοντα κ.α.). Τα τελευταία είναι πλούσια πηγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων που διεγείρουν τα πλασματοειδή δενδριτικά κύτταρα και εκκρίνουν ιντερφερόνη α η οποία με την σειρά της διεγείρει τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα [186]. Τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα διεγείρονται επίσης από τον TNFα, IL-1, IL-6, μακροφάγα κ.α. Ο πληθυσμός των δενδριτικών κυττάρων αυξάνει σημαντικά στο δέρμα και οδηγεί στο πολλαπλασιασμό και διέγερση των λεμφοκυττάρων [187]. Η ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα να λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και να εκκρίνουν IL-12 και IL-23 η οποίες οδηγούν τη ανοσιακή απόκριση στη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων σε βοηθητικά T_1 λεμφοκύτταρα (Th_1) και βοηθητικά T_{17} λεμφοκύτταρα (Th_{17}) [188]. Τα T λεμφοκύτταρα εκκρίνουν σειρά προφλεγμονωδών κυτταροκινών με αποτέλεσμα να επιτείνεται η φλεγμονή μέσω της ανοσιακής απάντησης.

Τα λεμφοκύτταρα μεταφέρονται μέσω των αγγείων προκαλώντας αλλαγές στο ενδοθήλιο που συναντάμε και στο δέρμα και στην άρθρωση [189,190]. Είναι γνωστό και καλά τεκμηριωμένο σήμερα ότι οι πρώτες παθολογοανατομικές αλλαγές που συμβαίνουν στον αρθρικό υμένα στη ΨΑ είναι η σημαντική αύξηση της αγγειοβρίθειας του με συνοδό λεμφοκυτταρική διήθηση [191]. Στην αλλαγή αυτή συμμετέχουν πολλοί αγγειογενετικοί παράγοντες όπως vascular endothelial growth factor (VEGF), ο transforming growth factor-β (TGF-β) οι οποίοι έχουν βρεθεί αυξημένοι στον ορό των ασθενών με ΨΑ [192]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο VEGF βρίσκεται αυξημένος στον υμένα των ασθενών με ΨΑ αλλά όχι στους ασθενείς με PA γεγονός που υποδηλώνει ότι παρά τις ομοιότητες, οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες διαφοροποιούνται στους ασθενείς με ΨΑ σε σχέση με αυτές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας [193,194].

Το φλεγμονώδες διήθημα στους ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ και στις δύο περιπτώσεις κατανέμεται περιαγγειακά. Στο δέρμα εντοπίζεται κυρίως στις βαθύτερες στιβάδες και αποτελείται κυρίως από CD4+ λεμφοκύτταρα. Στον υμένα έχουμε υπεροχή των CD8+ λεμφοκυττάρων. Η αναλογία CD4+ και CD8+ λεμφοκυττάρων είναι 2:1 και 1:2 στο δέρμα και στην άρθρωση αντίστοιχα [195,196]. Η σημασία στη παθογένεση της ΨΑ των T λεμφοκυττάρων προκύπτει και από τα ευεργετικά αποτελέσματα που εμφανίζονται στους ασθενείς από την θεραπεία με σκευάσματα έναντι των κυττάρων αυτών όπως είναι η κυκλοσπορίνη.

Πολλοί μελετητές έχουν περιγράψει την σχέση που παρατηρείται σε ασθενείς με βαριά ΨΑ που νοσούν από τον ιό της ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus - HIV) [197,198]. Αν λάβουμε υπόψη μας ότι ο ιός μειώνει τον αριθμό των CD 4+ λεμφοκυττάρων γίνεται κατανοητό ότι τα κύτταρα αυτά έχουν βασικό ρόλο στη παθοφυσιολογία των συγκεκριμένων παθήσεων. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και στους ασθενείς με ΨΑ γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη αλληλεπίδραση των CD8+ T λεμφοκυττάρων με τα HLAταξης I μόρια στην ανοσιακή απόκριση [199].

Έως πριν λίγα χρόνια ήταν σαφές ότι η ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος είχε ως αποτέλεσμα την κατεύθυνση του ανοσοποιητικού συστήματος προς Th₁ ανοσιακή απόκριση. Οι αυξημένες ποσότητες TNF-α, ιντερφερόνη γ, ιντερφερόνη α και IL-6 είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και ευρέως αποδεκτές [200]. Ειδικότερα ο TNF-α είναι μία πολύ ισχυρή κυτταροκίνη η οποία εμπλέκεται πολυεπίπεδα στη παθογένεια της ΨΑ. Ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν μία σειρά κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων. Επίσης συμμετέχει και στη διάβρωση και καταστροφή του χόνδρου μέσω της αυξημένης παραγωγής μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) [201,202] ενώ υπάρχουν δεδομένα που σχετίζουν την παρουσία των MMPs με την ενεργότητα και κατά συνέπεια με τη βαρύτητα της νόσου [203].

Οι μελέτες για το ρόλο του TNF στη παθογένεια της ΨΑ έδειξαν ότι ειδικοί πολυμορφισμοί του σχετίζονται με αύξηση της επιδεκτικότητας για την ΨΑ [204]. Ειδικότερα φαίνεται ότι συγκεκριμένη μετάλλαξη στη θέση 238 συσχετίζεται με την εμφάνιση ΨΑ [205]. Μεταλλάξεις του TNFα σε άλλες θέσεις έδειξαν συσχέτιση με παρουσία οστικών διαβρώσεων [206,207]. Η πιο σημαντική απόδειξη για το ρόλο του TNF στη παθογένεια της νόσου προκύπτει από μεταγενέστερα δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα των θεραπειών με αντισώματα έναντι του TNF στους ασθενείς με ΨΑ [208,209].

Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι στη παθογένεια της ψωρίασης και της ΨΑ σημαντικότατο ρόλο διαδραματίζει μια νεότερη υποκατηγορία των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, τα Th₁₇, τα οποία διαφοροποιούνται λειτουργικά από τα Th1 και Th2 λεμφοκύτταρα [210]. Τα Th₁₇ κύτταρα

αυξάνονται στο αίμα των ασθενών με ψωρίαση και ΨΑ. Επίσης ανευρίσκονται στους ασθενείς με ΨΑ και το οποίο δεν το συναντάμε σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα [211,212,213]. Τα Th_{17} λεμφοκύτταρα επιδρούν σε μια σειρά κυττάρων στον οργανισμό όπως τα μαστοκύτταρα, τους ινοβλάστες, τα μονοκύτταρα και τα κερατινοκύτταρα προκαλώντας την έκκριση αγγειοκινητικών παραγόντων, αντιμικροβιακών πεπτιδίων, χυμοκινών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγώντας σε διήθηση με περαιτέρω κύτταρα που εμπλέκονται στη διαίωση της φλεγμονής [214].

Σήμερα είναι γνωστές αρκετές κυτταροκίνες που σχετίζονται με την IL-17 αν και δεν είναι πλήρως κατανοητός ο ρόλος που έχουν στις παθοφυσιολογικές διεργασίες αυτές είναι η IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E και η IL-17F. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι IL-17B, IL-17C και η IL-17F επάγουν την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών που οδηγούν στη χημειοταξία και την διήθηση των ιστών γεγονός που δείχνει ότι μπορεί να συμμετέχουν και στη παθογένεια της ψωρίασης [215]. Τέλος υπάρχουν δεδομένα ότι η IL-17 επιδρά και στους οστεοβλάστες και στους πρόδρομους οστεοκλάστες προκαλώντας απορρόφηση του οστού το οποίο μπορεί να σχετίζεται και με τις διαβρώσεις που παρατηρούμε στους ασθενείς με ΨΑ [216,217,218]. Πρόσφατα βρέθηκε αποτελεσματικό, και δόθηκε έγκριση από τον ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων για τη θεραπεία της ΨΑ, tosecikinumab. Το secukinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικού αντίσωμα IgG1/κ, το οποίο δεσμεύεται εκλεκτικά και εξουδετερώνει την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη ιντερλευκίνη-17A. Μέσω της αναστολής αυτής δεν απελευθερώνονται προφλεγμονωδεις κυτταροκίνες, χυμοκίνες και μεσολαβητές της ιστικής βλάβης, μειώνοντας τη μεσολαβούμενη από την IL-17A επαγωγή των φλεγμονωδών απαντήσεων [219].

Σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της ψωρίασης και της ΨΑ διαδραματίζει η IL-23. Τα πρώτα δεδομένα ήρθαν από μελέτες από ζωικά μοντέλα που είχαν ανεπάρκεια IL-23 και φάνηκε να είναι ιδιαίτερα ανεκτικά στη πρόκληση αυτοάνοσης αρθρίτιδας [220]. Αργότερα δείχθηκε ότι η IL-23 εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Η κυτταροκίνη συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς για την IL-23 (IL23R) στα κύτταρα τα οποία εκφράζουν το συγκεκριμένο υποδοχέα. Η σύνδεση έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενός μεταγραφικού παράγοντα (transcription 3' – STAT 3') ο οποίος οδηγεί στην υπερέκφραση υποδοχέων ρετινοϊκού οξέος ενός υποδοχέα απαραίτητου για την έκκριση IL-17 ειδικότερα IL-17A και IL-17F [221].

Η ανάγκη για νέες θεραπείες στη ΨΑ με διαφορετικό μηχανισμό και η διακοπή της ανοσιακής απάντησης και των φλεγμονωδών διαδικασιών σε πρωιμότερο στάδιο οδήγησε στη καλύτερη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών εξεργασιών. Η φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4) είναι ζωτικής σημασίας ένζυμο το οποίο προκαλεί υδρόλυση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η cAMP είναι ένας ενδοκυτταρικός δεύτερος αγγελιοφόρος που ελέγχει ένα δίκτυο των

προφλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών μεσολαβητών [222]. Η αναστολή της PDE4, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων cAMP η οποία προκαλεί την έκφραση σειράς προφλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών διαμεσολαβητικών μορίων. Η κατανόηση του παραπάνω παθοφυσιολογικού μηχανισμού οδήγησε σε μία από τις νεότερες θεραπείες στη ΨΑ η οποία βασίζεται στην αναστολή του PDE4 [222]

Τέλος υπάρχουν επαρκή και καλά τεκμηριωμένα δεδομένα ότι οι οστικές διαβρώσεις και η αποδόμηση του χόνδρου οι οποίες δημιουργούνται στους ασθενείς με ΨΑ σχετίζονται με την δράση των κυτταροκινών αλλά και των MMPs. Ένα από τα καλύτερα μελετημένα μονοπάτια του ανοσοποιητικού συστήματος είναι το μονοπάτι Receptor Activator of Nuclear Factor K (RANK)–RANK Ligand (RANKL). Η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της απορρόφησης του οστού οδηγεί σε ισορροπία και φυσιολογική οστική πυκνότητα και δομή. Τα κύτταρα τα οποία συμμετέχουν στις παραπάνω διαδικασίες είναι οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες [223,224].

Το μόριο RANK ανήκει στην οικογένεια των TNF υποδοχέων και εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών. Το μόριο RANKL εκφράζεται στους οστεοβλάστες αλλά και στα κύτταρα του αρθρικού υμένα στις περιπτώσεις φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Από μελέτες δείχθηκε ότι σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα το μόριο RANK υπερεκφράζεται σε αντίθεση με τους υγιείς ενώ επίσης δεν εκφράζεται στα κύτταρα ασθενών με οστεοαρθρίτιδα [225,226]. Η σύνδεση RANK με τον RANKL έχει ως αποτέλεσμα την ωρίμανση των οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση. Στον παραπάνω μηχανισμό ανταγωνιστής του RANKL είναι η οστεοπροτεγερίνη (OPG) η οποία συνδέεται με τον RANK και αποτρέπει τη σύνδεση με τον RANKL με αποτέλεσμα να μην ενεργοποιούνται οι οστεοκλάστες και κατά συνέπεια να αναστέλλεται η οστική απορρόφηση [227]. Στους ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, όπως η ΨΑ, έχουν περιγραφεί οστεοκλάστες στα σημεία των βλαβών-οστικής απορρόφησης στο όριο μεταξύ υμένα και οστού. Επιπλέον βρέθηκε ότι τα υμενικά κύτταρα εξέφραζαν το μόριο RANKL σε αντίθεση με την OPG η οποία ήταν μειωμένη [228]. Νεότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο RANKL αλλά και ο TNF α συμμετέχουν στη παραγωγή οστεοκλαστών και κατά συνέπεια στην οστική απορρόφηση [228,229].

Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι στον οστικό μεταβολισμό και στις διαταραχές που παρατηρούνται στη ΨΑ φαίνεται να συμμετέχουν και MMPs [202,230]. Κάποιες από τις MMPs φαίνεται να σχετίζονται με την ψωρίαση και την ΨΑ ενώ δεδομένα υποστηρίζουν ότι άλλες τις συναντάμε μόνο στη ΨΑ όπως τη MMP-3 [230,231,232]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της MMP-1 και MMP-3 σχετίζονται με τη φλεγμονώδη διήθηση στην άρθρωση [233]. Άλλες, λιγότερο ενδεχομένως μελετημένες MMPs όπως η MMP-2 και η MMP-9 βρίσκονται επίσης αυξημένες στο αρθρικό υγρό σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ΨΑ [234]. Η υπόθεση ότι η αύξηση της

έκφρασης των MMPs στους ασθενείς με ΨΑ υποστηρίζεται και από πρόσφατες μελέτες όπου φαίνεται ότι η θεραπεία με αντι-TNFα έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων των MMPs αλλά και αγγειοκινητικών παραγόντων και προσκολλητικών μορίων (VEGF, e-selectin) [235,236]. Επιπλέον υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μείωση των επιπέδων της MMP-3 σχετίζεται με αύξηση των πιθανοτήτων επίτευξης ύφεσης της νόσου [237].

Στη ΨΑ όπως ήδη έχει προαναφερθεί παρατηρούνται διαταραχές στο μεταβολισμό των οστών με εμφάνιση ταυτοχρόνως οστικής απορρόφησης (διαβρώσεις) και δημιουργίας νέου οστού η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία συνδεσμοφύτων, ενθεσόφυτων και αγκύλωσης. Συνεπώς στη ΨΑ υπάρχει χαρακτηριστικά δυσλειτουργία και των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών [238]. Νέες μελέτες δείχνουν ότι η IL-17 σε συνδυασμό με διαφορετικές κυτταροκίνες μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα στους ιστούς μέσω της φλεγμονώδης διεργασίας. Ειδικότερα μελέτες δείχνουν ότι μεσεγχυματικά κύτταρα διαφορετικής προέλευσης που επωάζονται σε περιβάλλον με παρουσία IL-17 μόνη της ή σε συνδυασμό με το TNFα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οστεοπαραγωγής (extracellular bone matrix). Οστεοπαραγωγή επιτυγχάνεται και με τη παρουσία μόνο του TNFα. Η διαδικασία της οστεοπαραγωγής επιταχύνεται όταν προστεθεί και η παρουσία της IL-17 [239]. Επιπροσθέτως γονιδιακές μελέτες που διενεργούνται δείχνουν ότι συγκεκριμένα γονίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Με βάση τη μελέτη του Wein και συν. το γονίδιο Schnurri 3 φάνηκε ότι επιδρά στο μεταβολισμό του οστού, ελλειμματικοί ποντικοί, όσο αφορά το γονίδιο, παρουσιάζουν αυξημένη οστική μάζα [240]. Η λειτουργία του γονιδίου Schnurri 3 προκαλεί μια γέφυρα μέσω της οποίας επικοινωνούν οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες και η έκφρασή της αυξάνεται συνεργικά όταν συνδυάζονται οTNF και η IL-17A [241]. Όταν οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες αλληλεπιδρούν φυσικά όπως στο οστό, αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση οστεοκλαστών που οδηγεί σε αναρρόφηση οστού και έλλειψη επισκευής. Ωστόσο, όταν μια τέτοια γέφυρα δεν υπάρχει, οι ίδιες οι κυτοκίνες θα επιφέρουν τώρα νέο σχηματισμό οστού [239]. Σε φυσιολογική αποκατάσταση οστού, αυτό το φαινόμενο παρατηρείται στο περίοστεο για να προκαλέσει, για παράδειγμα, αποκατάσταση κατάγματος. Σε μια παθολογική κατάσταση, όπως στα συνδεσμοφύτα, όταν στα μεσεγχυματικά κύτταρα από τους σπονδυλικούς συνδέσμους, σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, υπάρχει φυσική απουσία οστεοκλαστών που θα προκαλέσει νέο σχηματισμό οστού.

Σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των οστών διαδραματίζει και μονοπάτι Wnt. Η οικογένεια Wnt περιλαμβάνει αριθμό μικρών πρωτεϊνών, πλούσιων σε κυστεΐνη, οι οποίες έχουν ρόλο στην οστεοπαραγωγή στους ασθενείς με ΨΑ, αν και δεν είναι πλήρως κατανοητός, ακόμη και σήμερα, ο ακριβής τρόπος [242,243]. Ενδελεχέστερα έχει μελετηθεί η πρωτεΐνη Dickkopf-related protein (DKK) η οποία αναστέλλει τη σηματοδότηση του Wnt. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η DKK κατέχει

ζωτικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό και ειδικότερα στην οστεοπαραγωγή στους ασθενείς με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες καθώς η ενεργοποίηση του Wnt οδηγεί σε οστεοπαραγωγή [245,246]. Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες που αφορούν το μονοπάτι Wnt είναι περισσότερο κατανοητές στους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στους ασθενείς με ΨΑ οι μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα της DKK πρωτεΐνης διαφοροποιούνται σε σχέση με τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς με ΨΑ έχουν υψηλότερα επίπεδα DKK σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [247]. Επομένως στους ασθενείς με ΨΑ χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση ο ρόλος του Wnt καθώς και του φυσικού του ανταγωνιστή DKK.

Σημαντικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό και ειδικότερα στη οστεοπαραγωγή στους ασθενείς με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες διαδραματίζει και η Bone Morphogen Protein (BMP). Στα οστά οι πρωτεΐνες εκκρίνονται από τους οστεοβλάστες, τα χονδροκύτταρα και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και υπερεκφράζουν τα Runx 2 και Osterix και οδηγούν στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών [248]. Οστεοπαραγωγική δράση έχουν η BMP-2, BMP-4, BMP-6 και η BMP-7 [249]. Κάποιες πρωτεΐνες από την οικογένεια έχουν ανταγωνιστική δράση όπως η BMP-3 και αναστέλλουν την σηματοδότηση [250].

3.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η επίδραση που μπορεί να έχουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στη παθογένεια της ψωρίασης αλλά και της ΨΑ αποτελεί έως σήμερα πεδίο ερευνών. Υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη ψωρίαση και στη ΨΑ. Ο πιο μελετημένος περιβαλλοντικός εκλυτικός παράγοντας είναι ο τραυματισμός. Μελέτες δείχνουν ότι 8-9% των ασθενών με ΨΑ αναφέρουν τραυματισμό πριν την εμφάνιση της αρθρίτιδας [251,252]. Είναι γνωστό το φαινόμενο Koebner κατά το οποίο γενετικά προδιαθετημένα άτομα εμφάνισαν ψωριασικό εξάνθημα στο σημείο τραυματισμού [253]. Επίσης στους επιδεκτικούς για τη νόσο, ο τραυματισμός πλησίον της άρθρωσης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αρθρίτιδας (Deer Koebner phenomenon) [254,255]. Ο μηχανισμός του ακόμη και σήμερα δεν είναι απολύτως κατανοητός. Η βασική υπόθεση στην προσπάθεια εξήγησης του φαινομένου αναφέρεται στην διέγερση των αισθητικών νεύρων εξαιτίας του τραυματισμού και την έκκριση νευροπεπτιδίων και άλλων κυτταροκινών η οποία οδηγούν σε ανοσιακή απάντηση [256]. Υπάρχουν δεδομένα που τεκμηριώνουν την αύξηση της έκφρασης νευροπεπτιδίων όπως είναι η ουσία P (substance P) κ.α. σε ψωριασικές δερματικές βλάβες αλλά και στον υμένα ασθενών με ΨΑ [256,257,258].

Επίσης το συναισθηματικό stress συγκαταλέγεται στους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ή και έξαρση της ψωρίασης αλλά και της ΨΑ [259,260]. Η εξήγηση των

παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η σύνδεση μίας συναισθηματικής κατάστασης με την εμφάνιση αρθρίτιδας είναι εξαιρετικά δύσκολη. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση της απελευθέρωσης νευροχυμικών διαβιβαστών κατά τη διάρκεια της έντονης συναισθηματικής φόρτισης η οποία ενοχοποιείται για την πυροδότηση αλλά και την έξαρση της νόσου [260,261].

Στην εμφάνιση της ΨΑ δεδομένα δεικνύουν ότι διάφοροι μικροβιακοί παράγοντες έχουν ρόλο. Οι θεωρίες αυτές στηρίζονται στο γεγονός ότι στις ψωριασικές πλάκες ασθενών με ψωρίαση διαπιστώθηκαν μικροοργανισμοί και κυρίως στρεπτόκοκκοι ή αντιγόνα τους [262,263]. Υπάρχουν μάλιστα δεδομένα συσχετίζουν το ρόλο των στρεπτόκοκκων με το αντιγόνο HLA-Cw06 που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τη βαρύτητα της ψωρίασης[264]. Τα δεδομένα όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της αντιγονικής διέγερσης από αντιγόνα Gram θετικών μικροοργανισμών και στην εμφάνιση της ΨΑ είναι αντικρουόμενα και όχι τόσο σαφή όσο στη ψωρίαση [265,266]. Η αμφισβήτηση του ρόλου των στρεπτόκοκκων ή των αντιγόνων τους ενισχύεται και από το γεγονός ότι δεν βρίσκονται στον αρθρικό υμένα των ασθενών με ΨΑ.

Τέλος όπως έχει προαναφερθεί ότι η μόλυνση με τον ιό HIV έχει συσχετισθεί με την ψωρίαση και τη ΨΑ. Οι μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης και ΨΑ δεν διαφέρει μεταξύ των ασθενών με HIV αλλά σε αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζεται έξαρση της ψωρίασης αλλά και της ΨΑ [267].

Κεφάλαιο 4ο

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η ΨΑ όπως έχει προαναφερθεί είναι μία φλεγμονώδης αρθρίτιδα δυνητικά καταστροφική. Η ΨΑ μπορεί να προσβάλει τον αξονικό σκελετό ή/και τις περιφερικές αρθρώσεις, ενώ παρουσιάζονται στη πορεία της, σειρά έξωαρθρικών εκδηλώσεων με προσβολή διαφόρων οργάνων και συστημάτων όπως είναι το δέρμα, το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, ο οφθαλμός, το έντερο κ.α. Αυτή η μεγάλη ετερογένεια στην κλινική έκφραση της νόσου είχε ως αποτέλεσμα για πολλά χρόνια η διάγνωση της να είναι προβληματική καθώς δεν υπήρχαν ευρέως αποδεκτά κριτήρια. Το 2007 από την Ομάδα Έρευνας και Αξιολόγησης της ψωρίασης και της ΨΑ (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis - GRAPPA) δημιουργήθηκαν τα κριτήρια ταξινόμησης της ΨΑ CASPAR τα οποία έτυχαν ευρείας αποδοχής από την επιστημονική κοινότητα [268].

4.1. Διαγνωστικά κριτήρια της ΨΑ

Η πρώτη προσπάθεια για την εισαγωγή διαγνωστικών κριτηρίων στη ΨΑ έγινε από τους Wright και Moll το 1973 με την περιγραφή της ΨΑ ως ξεχωριστή πάθηση, διαφορετική από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα κριτήρια του Moll και Wright προϋπόθεταν για τη διάγνωση της νόσου παρούσα ψωρίαση ή θετικό ιστορικό ψωρίασης, αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα και κάποια από της κλινικές μορφές εμφάνισης της ΨΑ (Πίνακας 8) [70].

Πίνακας 8: Διαγνωστικά κριτήρια της ΨΑ από τους Wright&Moll

Βασικά κριτήρια:
Παρούσα ψωρίαση ή Ιστορικό ψωρίασης ή Προσβολή ονύχων
Αρνητικός ρευματοειδής παράγων
Και 1 από τις παρακάτω κλινικές υποκατηγορίες
Ολιγοαρθρίτιδα (<5 ευαίσθητες και οιδηματώδεις αρθρώσεις
Πολυαρθρίτιδα (Όμοια με ρευματοειδή αρθρίτιδα)
Αρθρίτιδα των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων
Κυρίως αξονική προσβολή / σπονδυλίτιδα
Ακρωτηριαστική / πυρωτική αρθρίτιδα

Για την διάγνωση της νόσου χρειάζεται η παρουσία και των δύο βασικών κριτηρίων και μία από τις πέντε κλινικές υποκατηγορίες. Τα συγκεκριμένα κριτήρια χαρακτηρίζονταν από χαμηλή ευαισθησία και δέχθηκαν κριτική παρά το γεγονός ότι για πολλά χρόνια ήταν τα κριτήρια που χρησιμοποιούνταν από την επιστημονική κοινότητα. Η κριτική επικεντρώθηκε κατά κύριο λόγο στην απαίτηση να υπάρχει αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας. Σήμερα γνωρίζουμε ότι περίπου το 10% των ασθενών με ΨΑ έχουν θετικό ρευματοειδή παράγοντα [4,269]. Τέλος ένα δεύτερο σημείο στο οποίο επικεντρώθηκε η κριτική είναι ότι δεν περιλάμβανε την κληρονομικότητα/γενετική προδιάθεση στη ΨΑ [270].

Στη βιβλιογραφία έχουν επίσης καταγραφεί για τη διάγνωση της ΨΑ, παρά την περιορισμένη αποδοχή τους από την επιστημονική κοινότητα, τα κριτήρια των Vasey και Espinoza (Πίνακας 9) [271].

Πίνακας 9: Διαγνωστικά κριτήρια ΨΑ των Vasey & Espinoza

Βασικό κριτήριο:
Παρούσα ψωρίαση, Ιστορικό ψωρίασης ή προσβολή ονύχων
Περιφερική προσβολή:
Προσβολή άπω φαλαγγικών αρθρώσεων Δακτυλίτιδα Ασύμμετρη ή συμμετρική αρθρίτιδα* (*Με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα ή χωρίς υποδόρια οζίδια) Ακτινολογικά ευρήματα Οστεόλυσης, διαβρώσεων, παραμόρφωση «Pencilincur», λείανση (whittling) των τελικών φαλάγγων, περιοστίτιδα και αγκύλωση
Αξονική προσβολή:
Πόνος και δυσκαμψία στη σπονδυλική στήλη Συμμετρική ιερολαγονίτιδα 2 ^{ου} βαθμού Ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού

Τα κριτήρια των Vasey και Espinoza από πολλές μελέτες χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τα κριτήρια των Wright και Moll παρά το γεγονός ότι περιλαμβάνουν εκδηλώσεις όμοιες. Πιθανότατα εξαιτίας του γεγονότος ότι περιλαμβάνουν και ασθενείς με θετικό ρευματοειδή παράγοντα όταν η προσβολή των αρθρώσεων δεν είναι συμμετρική [270].

Περιορισμένη ήταν και η χρήση των διαγνωστικών κριτηρίων του Fournie [272] και των κριτηρίων του Bennett. Ο τελευταίος εξειδίκευσε τα ως τότε κριτήρια συνδυάζοντας τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με τα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα της ΨΑ και πρόσθεσε δύο κριτήρια που αφορούσαν την ιστολογία του υμένα και την κυτταρολογική εξέταση του αρθρικού υγρού [273]. Τα

πιο πρόσφατα κριτήρια του McGonagle για τη νόσο έδωσαν μεγάλη βαρύτητα στην εκδήλωση της ενθεοσπάθειας [274]. Τα κριτήρια του Gladman στην ουσία αποτελούν τροποποίηση των κριτηρίων του Moll και Wright προσθέτοντας κριτήρια αποκλεισμού όπως είναι τα ρευματοειδή οζίδια, η κρυσταλλογενής αρθρίτιδα, η φλεγμονή του εντέρου κ.α. [4]. Τέλος είναι τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης των σπονδυλοαρθροπαθειών ESSG τα οποία δημιουργήθηκαν για την διάγνωση των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών στις οποίες συγκαταλέγεται και η ΨΑ. Τα κριτήρια ESSG χαρακτηρίζονται από ευαισθησία 0,86 και ειδικότητα 0,87 [275].

Στη κλινική πράξη απήχηση βρήκαν και τα κριτήρια του Amor και συν. τα οποία χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία (0,98 και 0,92 αντίστοιχα) σε σχέση με τα κριτήρια ESSG [276]. Τα πιο πρόσφατα κριτήρια για τη διάγνωση των σπονδυλοαρθροπαθειών, τα οποία έγιναν ευρέως αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα, είναι τα κριτήρια Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) τα οποία προϋποθέτουν την ύπαρξη φλεγμονώδους οσφυαλγίας πλέον των 3 μηνών σε νεαρά άτομα με ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων κάτω των 45 ετών και τις διάφορες κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις της ομάδας των σποδυλοαρθροπαθειών (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Κριτήρια ταξινόμησης οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειων

Για ασθενείς με οσφυαλγία ≥3 μήνες και ηλικία έναρξης συμπτωμάτων <45 ετών		
Ιερολαγονίτιδα (απεικονιστικά*) και ≥1 εκδήλωση ΣΠΑ**	ή	HLA-B27 και ≥2 άλλες εκδηλώσεις ΣΠΑ**
<p>**Εκδηλώσεις ΣΠΑ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Φλεγμονώδης οσφυαλγία • Αρθρίτιδα • Ενθεσίτιδα (πτέρνα) • Ραγοειδίτιδα • Δακτυλίτιδα • Ψωρίαση • Νόσος Crohn/Κολίτιδα • Καλή ανταπόκριση σε ΜΣΑΦ • Οικογενειακό ιστορικό ΣΠΑ • HLA-B27 • Υψηλή CRP 		<p>*Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ενεργός (οξεία) φλεγμονή σε MRI με υψηλή υποψία ιερολαγονίτιδαςσυσχετιζόμενης με ΣΠΑ • Ακτινολογικά σίγουρη ιερολαγονίτιδα κατά τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης

Τα κριτήρια ASAS έχουν ειδικότητα 84,4% και ευαισθησία 82,9% [277]. Τα κριτήρια ASAS βρίσκουν εφαρμογή σε ασθενείς με ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων μικρότερης των 45 ετών που παρουσιάζουν φλεγμονώδη οσφυαλγία για περισσότερο από τρεις μήνες. Στα κριτήρια περιλαμβάνονται η απεικονιστική τεκμηρίωση ιερολαγονίτιδας ή ο γενετικός έλεγχος για το

αντιγόνο HLA-B27 και όλη η γκάμα των κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων της οικογένειας των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών. Τα κριτήρια ASAS προσαρμόστηκαν και για τους ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθεια με περιφερική προσβολή και βρέθηκαν να έχουν ευαισθησία 77,8% και ειδικότητα 82,2% [278].

Πριν από περίπου δέκα χρόνια δημοσιεύτηκαν από τη GRAPPA τα κριτήρια ταξινόμησης CASPAR για τη ΨΑ (πίνακας 11) [279].

Πίνακας 11: Διαγνωστικά κριτήρια CASPAR

1. Ψωρίαση A: Score 2 B: Score 1 Γ: Score 1	A. παρούσα κατά την εξέταση	Παρούσα βλάβη που διαπιστώνεται από ειδικό ρευματολόγο ή δερματολόγο
	B. Ατομικό Ιστορικό ψωριασης	Διαπίστωση από τον οικογενειακό ιατρό ή ειδικό ιατρό
	Γ. Οικογενειακό ιστορικό ψωριασης	Ιστορικό ψωριασης σε 1 ^{ου} ή 2 ^{ου} βαθμού συγγενείς
2. Αλλοιώσεις ονύχων Score 1	Ονυχόλυση, βοθρία, υπερκεράτωση	
3. Αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας Score 1	ELISA, νεφελομετρία (εξαιρείται η μέθοδος Latex)	
4. Δακτυλίτιδα A ή B Score 1	A. Παρούσα δακτυλίτιδα	Οίδημα ολόκληρου του δακτύλου
	B. Ιστορικό δακτυλίτιδας	
5. Ακτινολογικά ευρήματα περιαρθρικής Οστεοποίησης Score 1	Θα πρέπει να βρεθούν περιοχές οστεοποίησης Πρέπει να αποκλειστούν τα οστεόφυτα	

Τα κριτήρια CASPAR χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα 91,4% και 98%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο [279]. Σε πιο πρόσφατες μελέτες αποδείχθηκε ότι αποτελούν αξιόπιστα κριτήρια και για τη διάγνωση της πρώιμης ΨΑ καθώς χαρακτηρίζονται επίσης από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα [280,281]. Η υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία τους σε σχέση με προηγούμενα διαγνωστικά κριτήρια οφείλεται στο γεγονός ότι συμπεριλαμβάνονται περισσότεροι ασθενείς. Τα κριτήρια περιλαμβάνουν ασθενείς με θετικό ρευματοειδή παράγοντα,

ενώ λαμβάνεται υπόψη η γενετική προδιάθεση και κληρονομικότητα της νόσου. Τα κριτήρια σήμερα είναι ευρέως αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα και χρησιμοποιούνται για την διάγνωση των ασθενών με ΨΑ.

4.2. Αιματολογικά ευρήματα

Οι αιματολογικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται ευρέως από τους ρευματολόγους αλλά και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για την διάγνωση της ΨΑ. Δεν υπάρχει όμως ειδική διαγνωστική εξέταση για τη νόσο. Αντιθέτως πολλές φορές διενεργούμε αιματολογικές εξετάσεις όχι για να τεκμηριώσουμε τη διάγνωση της ΨΑ αλλά να αποκλείσουμε άλλες παθήσεις π.χ. ελέγχουμε το ρευματοειδή παράγοντα ή τα αντισώματα έναντι κιτρουλινοποιημένων πρωτεϊνών για να αποκλείσουμε τις πολυαρθρικές μορφές ΨΑ από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ): Η ΤΚΕ είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη εξέταση τόσο κατά την διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της νόσου. Θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερως προσεκτικοί με την ερμηνεία της εξέτασης καθώς μπορεί να διαφύγει η διάγνωση της ΨΑ. Η ΤΚΕ βρίσκεται αυξημένη περίπου στο 40% έως 50% των ασθενών οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια της νόσου [4,81,269]. Επίσης έχει δειχθεί από ορισμένες μελέτες ότι η ΤΚΕ εμφανίζει υψηλό βαθμό συσχέτισης με τον αριθμό των οίδηματωδών και ευαίσθητων των αρθρώσεων [282].

Καντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP): Η CRP είναι επίσης μία ευρέως χρησιμοποιούμενη εξέταση στη καθημερινή κλινική πράξη τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου. Η CRP ομοίως με την ΤΚΕ δεν είναι ειδική διαγνωστική εξέταση. Βρίσκεται αυξημένη μόνο στους μισούς περίπου ασθενείς (52,6%) με ΨΑ [283]. Η διαγνωστική σημασία των παραπάνω δεικτών είναι περιορισμένη καθώς οι τιμές τους αυξάνονται και σε άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες μεταξύ των οποίων και η ρευματοειδή αρθρίτιδα αν και στη τελευταία η συχνότητα παθολογικών τιμών είναι μεγαλύτερη [284].

Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι στους νεαρούς ασθενείς με ΨΑ τα επίπεδα των CRP και ΤΚΕ είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τους μεγαλύτερους ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με ΨΑ γεγονός που πιθανότερα αποδίδεται στα υψηλότερα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στους ηλικιωμένους [285].

Ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ): Όπως ήδη έχει προαναφερθεί δεν υπάρχει εργαστηριακός δείκτης ο οποίος να είναι διαγνωστικός για τη ΨΑ. Για την ακρίβεια τους περισσότερους εργαστηριακούς δείκτες τους χρησιμοποιούμε για να αποκλείσουμε άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις από τη ΨΑ. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ο ΡΠ. Στη πολυαρθρική μορφή της ΨΑ η διαφορική διάγνωση από την ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι εξαιρετικά δύσκολη ενώ σε περιπτώσεις στις οποίες η αρθρίτιδα

προηγείται του εξανθήματος είναι πολλές φορές αδύνατη. Ο ΡΠ βρίσκεται θετικός στο 60% έως 80% των σθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά η ειδικότητα του είναι ιδιαίτερα χαμηλή λόγω του γεγονότος ότι βρίσκεται θετικός και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις όπως το σύνδρομο Sjogren, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο αλλά και άλλες παθήσεις πέρα των αυτοάνοσων όπως το πολλαπλούνμυέλωμα, η ηπατιτιδαC, το λέμφωμα κ.α. [286]. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι στις καταστάσεις που έχουμε θετικό ΡΠ σε μη ρευματικές παθήσεις ο τίτλος του ΡΠ είναι σαφώς χαμηλότερος σε σχέση με τους ασθενείς με ρευματικές παθήσεις όπως η ρευματοειδή αρθρίτιδα [287]. Επίσης ο ΡΠ βρίσκεται θετικός στο 1% περίπου των υγιών ατόμων. Μάλιστα το ποσοστό αυτό ανεβαίνει σημαντικά με την ηλικία και αγγίζει σε άτομα άνω των 60 ετών το 10% ενώ κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι αγγίζει το 25% [288,289,290].

Εξαιτίας της υψηλής του ευαισθησίας σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως και ιδίως στη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επίσης ο αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας αποτελεί ένα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια CASPAR για τη διάγνωση της ΨΑ [291]. Στην κλινική πράξη θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι σε ποσοστό που κυμαίνεται περίπου στο 10% ότι ο ρευματοειδής παράγοντας στους ασθενείς με ΨΑ είναι θετικός [292].

Αντισώματα έναντι κιτρουλινοποιημένων πρωτεϊνών (ΑεΚΠ): Τα ΑεΚΠ είναι ο νεότερος εργαστηριακός δείκτης ο οποίος είναι ειδικότερος για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με το ΡΠ. Με βάση τις έρευνες ειδικότητα των ΑεΚΠ αγγίζει το 99% [293]. Τα ΑεΚΠ μπορούν να βρεθούν θετικά και σε ασθενείς με ΨΑ σε ποσοστά περίπου ίδια με αυτά του ΡΠ [294]. Εξαιτίας όμως της υψηλής ειδικότητας τους για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη διαφορική διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με την πολυαρθρική μορφή της ΨΑ. Τέλος θα πρέπει στην κλινική πράξη να λαμβάνουμε υπόψη ότι τα ΑεΚΠ, σε μικρότερο ποσοστό ασθενών, μπορούν να είναι θετικά και στην ολιγοαρθρική μορφή της ΨΑ [77,294].

Ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων B27 (HLA-B27): Το αντιγόνο HLA-B27 δεν χρησιμοποιείται στη καθημερινή κλινική πράξη για τη διάγνωση της ΨΑ. Οι μελέτες δείχνουν ότι βρίσκεται θετικό στους ασθενείς με αξονική προσβολή σε ποσοστό που αγγίζει περίπου το 40% [295]. Στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα η συχνότητα εμφάνισης του είναι μικρότερη παρά το γεγονός ότι εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [296].

Αρθρικό υγρό (ΑΥ): Η εξέταση του αρθρικού υγρού στη κλινική πράξη χρησιμοποιείται κυρίως για τον αποκλεισμό παθήσεων όπως η σηπτική αρθρίτιδα ή οστεοαρθρίτιδα κ.α. και δεν είναι διαγνωστική για τη ΨΑ. Μελέτες δείχνουν ότι στους ασθενείς με ΨΑ η συλλογή ΑΥ είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή στους ασθενείς με άλλες αρθροπάθειες [297]. Η μεγαλύτερου βαθμού αντίδραση του αρθρικού υγρού στους ασθενείς με ΨΑ μπορεί να αποδοθεί στη αγγειοβρίθεια που συναντάμε η οποία είναι σημαντικά μεγαλύτερη και σε σχέση με τους ασθενείς με ρευματοειδή

αρθρίτιδα [298,299]. Επιπροσθέτως είναι καλά τεκμηριωμένο ότι στους ασθενείς με ΨΑ έχουμε υπερεκφραση του TGFβ και ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων όπως ο VEGF στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ΨΑ [192,193].

4.3. Ακτινολογικά ευρήματα

Τα ακτινολογικά ευρήματα της ΨΑ είναι πολύ σημαντικά για τη διάγνωση καθώς υπάρχουν ευρήματα ειδικά για τη ΨΑ που τη διαφοροποιούν από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις στη ΨΑ προκύπτουν, όπως και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, εξαιτίας της συνεχούς φλεγμονής με αποτέλεσμα την καταστροφή του χόνδρου και του οστού και κατά συνέπεια στις βαρύτερες περιπτώσεις τη καταστροφή της φυσιολογικής ανατομικής της προσβεβλημένης περιοχής και την αναπηρία. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις στη ΨΑ εμφανίζονται νωρίς στη πορεία της νόσου. Περίπου το 17% έως 45% των ασθενών θα παρουσιάσει απεικονιστικές αλλοιώσεις τα δύο πρώτα χρόνια από τη διάγνωση [300].

Βασικό απεικονιστικό εύρημα της νόσου είναι η εμφάνιση οστικών διαβρώσεων που συνοδεύεται από αντιρροπιστική παραγωγή νέου οστού, εύρημα το οποίο διαφοροποιεί τη νόσο από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι διαβρώσεις αυτές βρίσκονται ασύμμετρα και χαρακτηρίζονται από ασαφή όρια ενώ πέριξ των διαβρώσεων παρατηρείται περιοστική αντίδραση με χαρακτηριστικές αλλοιώσεις «σαν βαμβάκι» - χνουδωτή περιοστίτιδα (pluffy periostitis). Τις παραπάνω αλλοιώσεις τις συναντάμε κυρίως στις φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις, εγγύς και άπω, και στις μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις [301,302]. Επίσης χαρακτηριστικό ακτινολογικό εύρημα για τη ΨΑ είναι η απουσία περιαρθρικής οστεοπόρωσης λόγω της φυσιολογικής μετάλλωσης των οστών σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα που είναι σταθερό απεικονιστικό εύρημα στους ασθενείς. Η διαγνωστική του αξία όμως περιορίζεται εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν το συναντάμε συχνά [303]. Νεότερες μελέτες σχετίζουν την διαφορά στην εμφάνιση περιαρθρικής οστεοπόρωσης μεταξύ των δύο παθήσεων στο γεγονός ότι στη ΨΑ δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη διαδικασία της φλεγμονής [304].

Στις πιο βαριές μορφές της νόσου, συνήθως χρόνιες αρθρίτιδες, οι διαταραχές στην ανατομική της πάσχουσας άρθρωσης μπορούν να οδηγήσουν στη παθολογική για τη ΨΑ εικόνα δίκην «μολυβίου μέσα σε κυπελλοειδή υποδοχή» (Pencil in cup). Η παραπάνω χαρακτηριστική βλάβη προκύπτει εξαιτίας της οστεόλυσης και λέπτυνσης της εγγύς φάλαγγας και υπερόστωσης της άπω φάλαγγας [305]. Ακόμη μπορούν να παρατηρηθούν το σημείο τηλεσκοπίου και ευρήματα βαριάς οστεόλυσης με απορρόφηση τμημάτων ή ακόμη και ολόκληρων των φαλάγγων [94,306]. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι κοινό χαρακτηριστικό εύρημα όλων των οροαρνητικών αρθριτίδων μεταξύ των οποίων και η ΨΑ αποτελεί η πτερνική άκανθα.

Επίσης η ΨΑ χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενθεσίτιδας στο 1/3 περίπου των ασθενών, η οποία διαδράμει τις περισσότερες φορές υποκλινικά [104]. Συμπτωματική ενθεσίτιδα απαντάται περίπου στο 19% των ασθενών [307] με συνηθέστερη εντόπιση στα κάτω άκρα. Όταν η ενθεσοπάθεια εμφανιστεί ακτινολογικά αποτελεί ένα συνδυασμό οστικών διαβρώσεων και υπερπλασίας των συνδέσμων και τενόντων στα σημεία ένθεσης. Τα ευρήματα ενθεσίτιδας είναι εξαιρετικά σημαντικά για τη διαφοροποίηση της ΨΑ από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα [308].

Τέλος ακτινολογικά ευρήματα συναντάμε στους ασθενείς με ΨΑ και στον αξονικό σκελετό. Τα ευρήματα αυτά εμφανίζονται στη πορεία του χρόνου συνήθως μετά από χρόνια από την έναρξη της νόσου. Ακτινολογικά συναντάμε εικόνα σπονδυλίτιδας με την παρουσία συνδεσμόφυτων η οποία είναι παρόμοια με αυτή των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα υπάρχουν όμως συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τα οποία τις διαφοροποιούν. Στη ΨΑ τα συνδεσμόφυτα είναι περισσότερο ογκώδη και δεν ακολουθούν ακριβώς την πορεία του επιμήκους συνδέσμου (paramarginal syndesmophytes) και συνήθως δεν δημιουργούνται σε διαδοχικούς σπονδύλους όπως συμβαίνει στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα [89,309]. Στη ΨΑ προσβάλλεται επίσης πολύ συχνά και η αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης σε ποσοστά που αγγίζουν το 75% [310,311]. Τα ακτινολογικά ευρήματα σε αυτούς τους ασθενείς είναι διαβρώσεις στα σώματα των σπονδύλων, υπεξαρθρήματα και συνδεσμόφυτα, αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων και σκλήρυνση των συνδέσμων [309,312]. Παρά την αυξημένη συχνότητα των αξονικών υπεξαρθρημάτων η μυελοπάθεια είναι σπάνια [311]. Η ιερολαγονίτιδα είναι επίσης ένα συχνό εύρημα στη ΨΑ που συναντάται και στην αξονική μορφή της νόσου αλλά και σε περιπτώσεις περιφερικής προσβολής. Η ιερολαγονίτιδα συναντάται περίπου στο ¼ των ασθενών με ΨΑ και συνήθως είναι ασύμμετρη αν είναι αμφοτερόπλευρη οι δυο ιερολαγονίες προσβάλλονται σε διαφορετικό βαθμό [309].

4.4. Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση της ΨΑ.

Εξαιτίας του δυνητικά καταστροφικού χαρακτήρα της ΨΑ η πρώιμη διάγνωση και η γρήγορη έναρξη της θεραπείας της νόσου είναι ζωτικής σημασίας για την περαιτέρω πορεία του ασθενούς. Οι αιματολογικές εξετάσεις αλλά και ο ακτινολογικός έλεγχος ο οποίος στην έναρξη της νόσου μπορεί να αναδεικνύει ήπιες ή και καθόλου βλάβες δεν συμβάλουν στην πρώιμη διάγνωση της νόσου. Η μαγνητική τομογραφία (MT) είναι μία εξέταση η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση και μπορεί να αναδείξει βλάβες στην αξονική προσβολή αλλά και στη περιφερική αρθρίτιδα. Η MT μπορεί να αναδείξει πρώιμα ευρήματα υμενίτιδας, τενοντουμενίτιδας, οστικό οίδημα (OO) και τέλος να αναδείξει τη παρουσία φλεγμονής, ευρήματα τα οποία σαφώς δεν είναι παθογνωμονικά της ΨΑ [313,314] αλλά συνεπικουρούν στη διάγνωση της.

Η πιο πρώιμη βλάβη που συναντάμε στη ΨΑ είναι το ΟΟ. Το ΟΟ είναι μη ειδικό εύρημα το οποίο αναδεικνύει περιοχές που υπάρχει φλεγμονή και μπορούμε να το συναντήσουμε και σε άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Στη ΨΑ το ΟΟ καταγράφεται στο 70% περίπου των ασθενών στις διαφύσεις των οστών και στα σημεία των ενθέσεων γεγονός που διαφοροποιεί το εύρημα σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους ανευρίσκεται στις περιοχές πλησίον της αρθρικής κάψας [315,316]. Ο ρόλος της ΜΤ αναδεικνύεται στην αξονική προσβολή στη ΨΑ. Η αξονική προσβολή μπορεί να παρατηρηθεί περίπου στο 6% των ασθενών με ακτινολογικά ευρήματα σπονδυλίτιδας παρόμοια με αυτά της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας [317] ή περίπου στο 40% των ασθενών με ΨΑ όπου αναδεικνύεται εικόνα ιερολαγονίτιδας [318]. Στη περίπτωση της σπονδυλίτιδας διαπιστώνονται διαβρωτικές βλάβες στο μεσοσπονδύλιο δίσκο και στο σπόνδυλο (Andersson lesion). Στη 2^η περίπτωση η παρουσία φλεγμονής στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις (ιερολαγονίτιδα) η οποία σε αντίθεση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι συνήθως ετερόπλευρη. Στη πορεία της νόσου μπορούν να προσβληθούν και οι δύο ιερολαγόνιες συνήθως όμως οι βλάβες δεν είναι της ίδιας βαρύτητας.

Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί, παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα δεν είναι καταληκτικά αλλά και ούτε χρησιμοποιείται στη καθημερινή κλινική πράξη, ο ρόλος της ΜΤ στη πρόγνωση της ΨΑ. Στη περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι το ΟΟ είναι προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση διαβρώσεων στα οστά [319]. Στη περίπτωση της ΨΑ αν και υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι υπάρχει παρόμοιος μηχανισμός δεν έχει τεκμηριωθεί τέτοια συσχέτιση. Τα δεδομένα αυτών των μελετών υποστηρίζουν ότι το ΟΟ που απεικονίζεται με τη ΜΤ μπορεί να είναι ενδεικτικό πιθανής εμφάνισης διαβρωτικής νόσου [320].

4.5. Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές στη διάγνωση της ΨΑ

Το υπερηχογράφημα αποτελεί σήμερα μία νέα μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης της ΨΑ. Τα πλεονεκτήματα του υπερήχου στη παρακολούθηση των φλεγμονωδών αρθριτίδων είναι σημαντικά καθώς είναι μία μέθοδος η οποία είναι «φθηνή», μπορεί να επαναληφθεί, δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία και μπορεί να γίνει στο ιατρείο δίπλα στην εξεταστική κλίνη. Αντιθέτως ένα σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι η ανάγνωση των ευρημάτων απαιτεί εκπαίδευση από τον ιατρό που διενεργεί τον υπέρηχο και είναι μία μέθοδος τα αποτελέσματα της οποίας εξαρτώνται από την ποιότητα του μηχανήματος. Σήμερα οι υπέρηχοι γίνονται αποδεκτοί από όλο και περισσότερους ρευματολόγους στην καθημερινή παρακολούθηση των ασθενών.

Σημαντικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ότι μπορεί να βοηθήσει στη πρώιμη διάγνωση καθώς μελέτες πλέον αναδεικνύουν και περιγράφουν παθολογικά ευρήματα ακόμη και σε ασθενείς που δεν αναφέρουν μυοσκελετικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης [321].

Με την υπερηχογραφική εξέταση μπορούν να απεικονισθούν οι ενθέσεις, οι τένοντες, και οι αρθρώσεις. Η διενέργεια του υπερήχου ανέδειξε τη σημαντική θέση που έχει η ενθεσίτιδα στην εμφάνιση της ΨΑ. Μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με ψωρίαση χωρίς μυοσκελετικά συμπτώματα εμφανίζουν υπερηχογραφικά εικόνα ενθεσίτιδας [322,323]. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι υφίστανται προβλήματα στην διατύπωση των ορισμών αλλά και στην αποσαφήνιση των ορισμών και των ευρημάτων ώστε τα αποτελέσματα να είναι αξιόπιστα, μετρήσιμα και τελικώς συγκρίσιμα μεταξύ των ερευνητών.

Με τη διενέργεια του υπερήχου μπορούν επίσης να διαπιστωθούν ευρήματα υμενίτιδας η οποία βάσει των μελετών φαίνεται ότι είναι συχνό εύρημα στη πρώιμη ΨΑ ακόμη και πριν την εμφάνιση των μυοσκελετικών εκδηλώσεων [324,325]. Δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι υπέρηχοι είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος στην ανίχνευση της υμενίτιδας σε σχέση με την κλινική εξέταση από ειδικό ρευματολόγο [326,327,328].

Τα τελευταία χρόνια έγιναν έρευνες για να διαπιστωθεί η θέση της συγκεκριμένης μεθόδου στη δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης μεταξύ ΨΑ και ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή οποιασδήποτε άλλης φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Σήμερα είναι κοινή πεποίθηση ότι δεν μπορεί με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ της ΨΑ και των υπόλοιπων αρθριτίδων παρά το γεγονός ότι τα συνοδά ευρήματα ενθεσοπάθειας συνηγορούν υπέρ της ΨΑ [329].

4.6. Εργαλεία ελέγχου ενεργότητας της ΨΑ

Η ΨΑ είναι μία πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων το οποίο οφείλεται μεταξύ άλλων και στις διαφορετικές δομές που προσβάλλονται όπως π.χ το δέρμα, οι τένοντες, οι ενθέσεις, οι σύνδεσμοι, η αρθρώσεις κ.α. Επίσης χαρακτηριστικό της νόσου είναι ότι οι διαφορετικοί ασθενείς με ΨΑ εμφανίζουν διαφορετικό βαθμό προσβολής π.χ. σε κάποιους ασθενείς προεξάρχει η εικόνα αρθρίτιδας, σε άλλους η εικόνα προσβολής του αξονικού σκελετού με οσφυαλγία ενώ άλλοι έχουν έντονες εκδηλώσεις από το δέρμα με ηπιότερα συμπτώματα από το μυοσκελετικό. Επίσης νέες θεραπείες είναι διαθέσιμες και υπόσχονται θεαματικά αποτελέσματα στις εκδηλώσεις της νόσου επομένως θα πρέπει με κάποιο τρόπο να ελέγχεται η αποτελεσματικότητα της ασκούμενης θεραπείας στις διαφορετικές εκδηλώσεις.

Σήμερα δευιά εμφανίζονται ειδικοί δείκτες για τη ΨΑ οι οποίοι ελέγχουν την ενεργότητα της. Στη κλινική πράξη αλλά και στις έρευνες που διενεργούνται χρησιμοποιούνται δείκτες τους οποίους χρησιμοποιούμε και σε άλλες παθήσεις όπως η ρευματοειδή αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα κ.α.

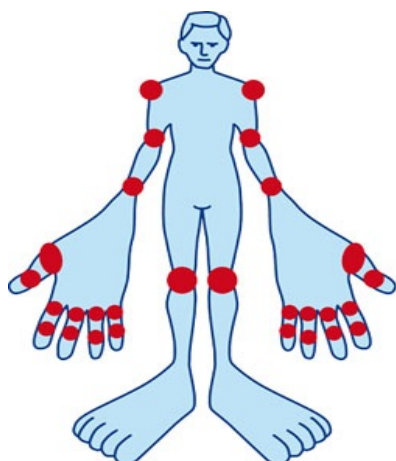
4.6.1. Εκτίμηση ενεργότητας της ΨΑ με προσβολή περιφερικών αρθρώσεων

Το χαρακτηριστικό εύρημα στη ΨΑ είναι η φλεγμονώδης αρθρίτιδα με ευαισθησία και οίδημα εξαιτίας της φλεγμονής στον υμένα. Σε αντίθεση με τη συμμετρικότητα της προσβολής που συναντάμε στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη ΨΑ η προσβολή, τουλάχιστον κατά την έναρξη της νόσου, είναι κυρίως ασύμμετρη, ολιγοαρθρική ή και με προσβολή μίας μόνο άρθρωσης.

Με βάση τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό εναντίων των ρευματισμών (European League Against Rheumatism - EULAR) η κλινική εξέταση των αρθρώσεων που χρησιμοποιείται και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αξιόπιστα αποτελέσματα και στη ΨΑ [330]. Η μέθοδος πρακτικά εφαρμόζεται με την άσκηση πίεσης στην εξεταζόμενη άρθρωση ίση με $4\text{kg}/\text{cm}^2$. Οι αρθρώσεις που μπορούν να εκτιμηθούν είναι οι άπω και εγγύς φαλαγγικές, οι μετακαρποφαλαγγικές των άνω άκρων, οι πηχεοκαρπικές, οι αγκώνες, οι ώμοι, οι ακρωμιοκλειδικές, οι στερνοκλειδικές, οι κροταφογοναθικές, οι φαλαγγικές των κάτω άκρων, οι μεταταρσοφαλαγγικές, οι ποδοκνημικές τα γόνατα και τέλος οι κατ'ισχίον αρθρώσεις.

Ο αριθμός των αρθρώσεων που συμπεριλαμβάνεται είναι διαφορετικός στις διάφορες μελέτες. Πιο συχνά στις μελέτες συμπεριλαμβάνονται για την μέτρηση της ευαισθησίας 68 αρθρώσεις και για το οίδημα 66 αρθρώσεις καθώς δεν υπολογίζονται οι 2 κατ'ισχίον αρθρώσεις καθώς δεν μπορούν να εκτιμηθούν [331,332]. Ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης αρχικώς στη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε και στις μελέτες για τη ΨΑ είναι ο δείκτης ενεργότητας νόσου που συμπεριλαμβάνει 28 αρθρώσεις (Disease Activity Score – DAS) οι οποίες εκτιμώνται ως προς το οίδημα και την ευαισθησία σε συνδυασμό με την ΤΚΕ ή τη CRP και την αναλογική κλίμακα του πόνου (Visual Analog Scale - VAS) οι οποία αναφέρεται από τους ασθενείς και κλιμακώνεται από το 0 για καθόλου πόνο έως το 100 για πολύ δυνατό πόνο. Οι αρθρώσεις οι οποίες περιλαμβάνονται είναι ώμοι, οι αγκώνες, οι πηχεοκαρπικές, οι μετακαρποφαλαγγικές, οι εγγύς φαλαγγικές και οι δύο κατά γόνυ αρθρώσεις (σχήμα 1).

Σχήμα 1: Οι αρθρώσεις που προσμετρούνται στο δείκτη DAS-28



Ο δείκτης χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ενεργότητας στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και στις μελέτες με ασθενείς με ΨΑ και με βάση τις έρευνες που διενεργήθηκαν βρέθηκε αξιόπιστος [333]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά την χρήση και την τεκμηριωμένη αξιοπιστία του στον υπολογισμό του δεν περιλαμβάνονται οι άπω φαλαγγικές, οι μεταταρσοφαλαγγικές και οι μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των κάτω άκρων, αρθρώσεις που προσβάλλονται στη ΨΑ. Η εξαίρεση των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων από το δείκτη έχει σαν αποτέλεσμα τον αποκλεισμό, με βάση την ενεργότητα της νόσου, περίπου το 20% των ασθενών με ΨΑ [333]. Επίσης χρήζει ιδιαίτερης προσοχής κατά την κλινική εξέταση ο βαθμός της ευαισθησίας των αρθρώσεων καθώς είναι τεκμηριωμένο ότι οι αρθρώσεις στη ΨΑ είναι λιγότερο ευαίσθητες σε σχέση με τις αρθρώσεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα [334].

4.6.2. Εκτίμηση της ενθεσίτιδας στη ΨΑ

Η εκτίμηση της ενεργότητας της ενθεσίτιδας στη ΨΑ αλλά και εν γένει ως κλινική εκδήλωση είναι ακόμη και σήμερα προβληματική παρά το γεγονός ότι η ενθεσίτιδα αποτελεί μία από τις κύριες και συχνές εκδηλώσεις στη ΨΑ. Οι λόγοι οι οποίοι δημιουργούν τη δυσκολία εκτίμησης είναι αφενός ότι η ενθεσίτιδα μπορεί να προκληθεί και από χρόνιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις που δεν οφείλονται στη νόσο [335] και αφετέρου ότι κατά την εκδήλωση της ενθεσίτιδας πάσχουν πολλές δομές του μυοσκελετικού (ενθέσεις, τένοντες, σύνδεσμοι) και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η ευαισθησία και πού οφείλεται. Επιπλέον δεν υπάρχει αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος που να απεικονίζει αντικειμενικά τα κλινικά ευρήματα αν και το τελευταίο διάστημα οι υπέρηχοι μυοσκελετικού κερδίζουν συνεχώς έδαφος [336].

Από τους δείκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα αυτός που παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα στις συγκρίσεις είναι ο δείκτης Leeds (Leeds Enthesitis Index – LEI). Ο συγκεκριμένος δείκτης δημιουργήθηκε ειδικά για τους ασθενείς με ΨΑ και περιλαμβάνει 6 σημεία ενθέσεων που ελέγχονται (οι 2 έξω επίκονδυλοι στους αγκώνες, οι 2 έσω κόνδυλοι στα ισχία και οι 2 Αχίλλειοι τένοντες) [337]. Στο δείκτη LEI ο ιατρός εκτιμάει τη παρουσία ευαισθησίας (1 βαθμός) ή όχι (0 βαθμοί) και δημιουργείται ένα σύνολο βαθμών από 0 έως 6. Όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης του σκορ τόσο μεγαλύτερη είναι η βαρύτητα της ενθεσίτιδας. Άλλοι δείκτες για την ενθεσίτιδα είναι ο δείκτης Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) ο οποίος περιλαμβάνει 13 σημεία ενθέσεων τα οποία εκτιμώνται από τον ιατρό και αναλόγως της παρουσίας ευαισθησίας

(1 βαθμός) ή όχι (0 βαθμοί) δημιουργείται ένα σύνολο βαθμών από 0 έως 13 [338]. Επίσης ο δείκτης Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) ο οποίος προσμετρά 16 σημεία ενθέσεων και με τον ίδιο τρόπο δημιουργείται ένα σύνολο βαθμών από 0 έως 16 [339]. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι δύο τελευταίοι δείκτες αρχικώς δημιουργήθηκαν για την εκτίμηση της ενθεσίτιδας στους ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθειες και ειδικότερα σε αυτούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και στη συνέχεια μελετήθηκε η αξιοπιστία του στους ασθενείς με ΨΑ και φάνηκε ότι υστερούν σε σχέση με τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα [340].

4.6.3. Εκτίμηση της δακτυλίτιδας στη ΨΑ

Η δακτυλίτιδα αποτελεί βασική και συχνή κλινική εκδήλωση της ΨΑ. Όπως όμως και στην ενθεσίτιδα δεν υπάρχει σήμερα ακριβής μέθοδος εκτίμησης της δακτυλίτιδας η οποία να είναι ευρέως αποδεκτή από την επιστημονική κοινότητα. Στις περισσότερες μελέτες αυτό που χρησιμοποιείται είναι ο αριθμός των δακτύλων που παρουσιάζουν δακτυλίτιδα ενώ επίσης χρησιμοποιείται και ένας ποιοτικός δείκτης που προσδιορίζει το οίδημα του δακτύλου με μία κλίμακα από το 0 για καθόλου οίδημα και πόνο έως το 3 σοβαρό οίδημα και πόνο [340,341].

Πρόσφατα δημιουργήθηκε ένας περισσότερο ποσοτικός δείκτης για την εκτίμηση της δακτυλίτιδας ο οποίος ονομάζεται Leeds Dactylitis Index (LDI) ο οποίος, με τη βοήθεια ενός εργαλείου (δακτυλόμετρο) που μετρά τη περίμετρο του προσβεβλημένου δακτύλου, αλλά και άλλων μεταβλητών όπως η ευαισθησία, προσπαθεί να ποσοτικοποιήσει τη βαρύτητα της δακτυλίτιδας [342].

4.6.4. Εκτίμηση ενεργότητας της ΨΑ με προσβολή του αξονικού σκελετού

Όπως ήδη έχει προαναφερθεί περίπου οι μισοί ασθενείς με ΨΑ παρουσιάζουν κάποια μορφή προσβολής τους αξονικού σκελετού (ιερολαγονίτιδα, συνδεσμοφύτα, αγκύλωση κ.α.). Για την εκτίμηση της προσβολής του αξονικού σκελετού στη ΨΑ χρησιμοποιούνται ευρέως σχεδόν από το σύνολο των μελετητών δύο δείκτες οι οποίοι αρχικώς δημιουργήθηκαν για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Ο πρώτος δείκτης ο Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Ο δείκτης BASDAI αποτελείται από 6 ερωτήσεις αναλογικής κλίμακας οι οποίες αφορούν την κόπωση, τον πόνο και τη δυσκαμψία (σχήμα 2).

Σχήμα 2: Ο δείκτης BASDAI και ο τρόπος υπολογισμού του.

Δείκτης BASDAI (συμπληρώνεται από τον ασθενή)	
Οι ερωτήσεις αφορούν την περασμένη εβδομάδα, σε αναλογική οπτική κλίμακα (0-10)	
1. Πόσο έντονη ήταν η κόπωση/καταβολή που ένοιωσατε;	
Καθόλου _____ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό	
2. Πόσο έντονο ήταν το άλγος που είχατε στον αυχένα, την ασφύ η το ισχίο;	
Καθόλου _____ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό	
3. Πόσο έντονο ήταν το άλγος ή η διόγκωση σε άλλες αρθρώσεις (εκτός από αυχένα, ασφύ, ισχίο);	
Καθόλου _____ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό	
4. Πόσο έντονη ήταν η δυσφορία από κάποιο σημείο όταν το ακουμπάς ή το περζεις;	
Καθόλου _____ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό	
5. Πόσο έντονη ήταν η δυσκαμψία που είχατε το πρωί όταν ξυπνούσατε;	
Καθόλου _____ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό	
6. Πόσο διαρκούσε η δυσκαμψία το πρωί όταν ξυπνούσατε; (0-μισή-μία-μιάμιση-δυο ή περισσότερες ώρες)	
Καθόλου _____ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό	

Οι ερωτήσεις 5 και 6 εκλαμβάνονται ως μια ερώτηση (μέσος όρος).
 Αθροίζουμε το σκορ (μέγιστο 50), και διαιρούμε με το 5 για να βγάλουμε το δείκτη BASDAI (μέγιστο 10).

Σχήμα 3: Ο δείκτης BASFI και ο τρόπος υπολογισμού του

Δείκτης BASFI (συμπληρώνεται από τον ασθενή)	
Οι ερωτήσεις αφορούν την περασμένη εβδομάδα, σε αναλογική οπτική κλίμακα (0-10)	
1. Να φοράτε τις κάλτσες σας ή εφορμαστά ρούχα με βοήθεια ή βοήθημα (π.χ. λαβής για κάλτσες)	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
2. Να σκύβετε με τη μέση σας μπροστά για να σηκώσετε ένα στυλό από το πάτωμα χωρίς βοήθημα.	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
3. Να φτάνετε ένα ψηλά ράφι χωρίς βοήθεια ή βοήθημα.	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
4. Να σηκώνετε από μία καρέκλα τραπέζι(αίς) (χωρίς μπράτσα) χωρίς να χρησιμοποιήσετε τα χέρια σας ή άλλη βοήθεια.	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
5. Να σηκώνετε από το πάτωμα χωρίς να χρειαστεί να ξαπλώσετε με την πλάτη.	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
6. Να στέκεστε όρθιος χωρίς υποστήριξη για 10 λεπτά χωρίς ενόχληση.	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
7. Να ανεβαίνετε 12-15 σκαλιά χωρίς αν πιάνετε την κουπαστή ή κάποιο βοήθημα βάδισης (με ένα πόδι σε κάθε σκαλί).	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
8. Να κοιτάτε πίσω από τον ώμο σας χωρίς να στρίβετε το σώμα σας.	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
9. Να κάνετε σωματικά απαιτητικές δραστηριότητες (π.χ. ασκήσεις φυσικοθεραπείας, κηπουρική ή σπορ).	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ
10. Να κάνετε τις δουλειές όλης της ημέρας, είτε είναι στο σπίτι είτε είναι στη δουλειά.	ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 ΑΔΥΝΑΤΟ

Αθροίζουμε το σκορ (μέγιστο 100) και διαιρούμε με το 10 για να υπολογίσουμε το δείκτη BASFI (μέγιστο 10).

Ο δείκτης BASDAI εκτιμήθηκε και βρέθηκε να ανταποκρίνεται σε σύγκριση με το δείκτη VAS αλλά και την εν γένει ενεργότητα της αρθρίτιδας σε μελέτη που διενεργήθηκε σε ασθενείς με ΨΑ. Το μειονέκτημα που εμφάνισε είναι ότι ο δείκτης δεν εμφάνισε σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με αξονική και περιφερική προσβολή και ενδεχομένως ο δείκτης να επηρεάζεται από την προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, γεγονός που καθιστά τη χρήση του δείκτη για την εκτίμηση της αξονικής προσβολής προβληματική παρά την ευρεία χρήση του ακόμη και σήμερα [343].

Ο δεύτερος δείκτης που χρησιμοποιείται ευρέως είναι ο Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (σχήμα 3). Οι μελέτες που διενεργήθηκαν για την δυνατότητα χρήσης του έδειξαν υψηλή συσχέτιση με τους δείκτες Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI) αλλά και άλλους δείκτες που μετρούν τη φυσική δραστηριότητα, όπως ο δείκτης Short Form 36 (SF-36). Ο δείκτης BASFI παρουσίασε την ίδια αδυναμία με το δείκτη BASDAI όσον αφορά την διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών με προεξέχουσα περιφερική και αξονική προσβολή γεγονός που δεν τον διαφοροποιεί σημαντικά με τους δείκτες που ήδη υπήρχαν όπως ο HAQ-DI και ο SF 36 [344].

4.6.5. Εκτίμηση του ασθενούς για τη νόσο

Η αδήριτη ανάγκη να ληφθεί υπόψη και η άποψη του ασθενούς για την εκτίμηση της νόσου ανεξαρτήτως της εκτίμησης του ιατρού ή των εργαστηριακών δεικτών οδήγησε τις δύο μεγάλες επιστημονικές ρευματολογικές εταιρείες, το Αμερικάνικο κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology - ACR) και την EULAR, να εισάγουν την εκτίμηση των ασθενών για τη πάθησή τους σε αναλογική κλίμακα VAS από το 0 έως το 10. Το πρόβλημα με την ΨΑ έγκειται στο γεγονός ότι ο ασθενής μπορεί για τη συνολική του άποψη να επηρεάζεται σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό από την αρθρίτιδα, από τις εκδηλώσεις του δέρματος, από την προσβολή των ονύχων κ.τ.λ. Λόγω της συγκεκριμένης ιδιαιτερότητας η GRAPPA οργάνωσε μία πολυκεντρική μελέτη στην οποία οι ασθενείς ρωτήθηκαν να εκτιμήσουν με τη VAS κλίμακα συνολικά τη πάθηση, μόνο την αρθρίτιδα και τέλος μόνο τη ψωρίαση [345].

4.6.6. Ποιότητα ζωής των ασθενών με ΨΑ

Οι δείκτες που έχουν περισσότερο μελετηθεί όσο αφορά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΨΑ είναι ο δείκτης SF-36 και ο δείκτης Health Assessment Questionnaire (HAQ) (σχήμα 4). Και οι δύο δείκτες μετρούν την ποιότητα ζωής περιλαμβάνοντας σειρά ερωτήσεων που αποσκοπούν στην αποτύπωση της ψυχικής και σωματικής κατάστασης του ασθενούς. Ειδικότερα ο SF-36 είναι παλαιότερος και έχει χρησιμοποιηθεί και εκτιμηθεί, με καλά αποτελέσματα, και για τους ασθενείς με

Σχήμα 4: Ο δείκτης HAQ και ο τρόπος υπολογισμού του

(Συμπληρώνεται από τους ασθενείς)
Σημειώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα τη συνήθη ικανότητά σας ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

Μπορείτε να:	Καμία ΚΑΜΙΑ δυσκολία (0)	Με ΜΙΚΡΗ δυσκολία (1)	Με ΜΕΓΑΛΗ δυσκολία (2)	ΑΝΗΚΑΝΘΕ να το κάνω (3)	Βιθιάς δυσκολίας
-Ντυθείτε μόνος/η, να δέσετε τα κορδόνια σας και να κουμπώσετε;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Ξαπλώσετε και να σηκωθείτε από το κρεβάτι;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Σηκώσετε ένα γεμάτο φλιτζάνι στο στόμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Σκύψετε για να πάσετε ένα ρούχο από το πάτωμα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Ανοίξετε και να κλείσετε τις βρύσες;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Μπειτέ και να βγείτε από το αυτοκίνητο;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ΣΥΝΟΛΟ:

HAQ:

Βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία:
π.χ. αν σύνολο = 10 → HAQ = 1,25, αν σύνολο 21 → HAQ = 2,63
1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63 14/1,75 15/1,88 16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0

Ορια λειτουργικότητας βάσει του δείκτη HAQ:
0 - 0,25 = φυσιολογική, 0,25 - 0,5 = ήπια έκπτωση, 0,5 - 1 = μέτρια έκπτωση, >1 = σημαντική έκπτωση

Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: > 0,22

ΨΑ. Ο δείκτης περιλαμβάνει ερωτήσεις για την εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας, του πόνου, των κοινωνικών δραστηριοτήτων, της ζωτικότητας, της ψυχολογικής λειτουργικότητας, της προσωπικής αντίληψης του για την υγεία του και τους περιορισμούς που έχει [346].

Ο δεύτερος δείκτης, ο HAQ, επίσης χρησιμοποιείται από πολλούς ερευνητές για ασθενείς με ΨΑ. Η μελέτη για την εκτίμηση του δείκτη έδειξε ότι ο HAQ ανταποκρίνεται καλύτερα στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με ΨΑ [347]. Η σύγκριση μεταξύ των δύο αναφερόμενων δεικτών έδειξε ότι ο δείκτης SF-36 ανταποκρίνεται καλύτερα σε σχέση με το HAQ στους ασθενείς με ΨΑ. Η

υπεροχή του SF-36 φαίνεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι χαρακτηρίζεται από καλύτερο καταμερισμό των ασθενών και λιγότερες λανθασμένες κατατάξεις αυτών σε λάθος υποομάδες [347]. Τέλος οι μελέτες δείχνουν ότι ο SF-36 καταγράφει καλύτερα σε σχέση με το HAQ αλλά και το BASDAI τις αλλαγές στη ψυχολογική σφαίρα των ασθενών με ΨΑ [348].

4.6.7. Νεότεροι δείκτες για την ενεργότητα της ΨΑ

Οι ιδιαιτερότητες της ΨΑ και ειδικότερα η μεγάλη ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων της είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση δεικτών που διαμορφώθηκαν ειδικά για τους ασθενείς με ΨΑ. Από τους πρώτους δείκτες που δημιουργήθηκαν ήταν ο δείκτης Psoriatic Arthritis Response Criteria (PSARC). Ο συγκεκριμένος δείκτης περιλαμβάνει τον αριθμό των οίδηματωδών αρθρώσεων (66 αρθρώσεις), τον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων (68 αρθρώσεις), την εκτίμηση του ασθενή και τέλος την εκτίμηση του ιατρού με βάση την κλίμακα Likert (1: πολύ καλά, χωρίς συμπτώματα, χωρίς περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας έως το 5: πολύ άσχημα, με βαριά συμπτωματολογία, με μεγάλο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας). Για την εκτίμηση βελτίωσης και ανταπόκρισης στη θεραπεία ο ασθενής πρέπει να παρουσιάζει βελτίωση το λιγότερο σε δύο από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται (βελτίωση των επώδυνων η/και οίδηματωδών αρθρώσεων κατά 30% τουλάχιστον ή/και βελτίωση σε έναν από τους δείκτες εκτίμησης της νόσου κατά τουλάχιστον 1 βαθμό και να μην επιδεινωθεί κανένας δείκτης από τους 4) [349]. Παρά το γεγονός ότι ο δείκτης σχεδιάστηκε ειδικά για τους ασθενείς με ΨΑ παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα καθώς δεν συμπεριλαμβάνει στις παραμέτρους του τη δακτυλίτιδα, την ενθεσίτιδα, τις δερματικές εκδηλώσεις και γι' αυτό δεν χρησιμοποιείται ευρέως από τους μελετητές ως κύριος δείκτης ανταπόκρισης αλλά δευτερεύων [350].

Επίσης ειδικά διαμορφωμένος δείκτης εκτίμησης της ενεργότητας της ΨΑ είναι και ο Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Ο συγκεκριμένος δείκτης εκτιμά την περιφερική αρθρίτιδα, την προσβολή του δέρματος, την ενθεσίτιδα, την δακτυλίτιδα και τέλος την αξονική προσβολή σε μία βαθμολογική κλίμακα από 0 έως 3 με μέγιστο σκορ 15 [351]. Ο συγκεκριμένος δείκτης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΨΑ και βρέθηκε να είναι αξιόπιστος στην ανίχνευση της ανταπόκρισης στη θεραπεία [352]. Ούτε ο συγκεκριμένος δείκτης όμως έχει χρησιμοποιηθεί από την επιστημονική κοινότητα.

4.6.8. Εκτίμηση των δερματικών εκδηλώσεων στη ΨΑ

Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης για την εκτίμηση προσβολής του δέρματος και από τους δερματολόγους και από τους ρευματολόγους είναι ο Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Ο δείκτης εμπεριέχει 4 παραμέτρους, την έκταση, την ερυθρότητα, τη διήθηση και τέλος την

απολέπιση του εξανθήματος. Η βαθμονόμηση κυμαίνεται από 0 έως 72 βαθμούς και υπολογίζεται βάσει των παραπάνω χαρακτηριστικών που αναφέρθηκαν. Για κάθε μία από τις 4 παραμέτρους η κλίμακα είναι από 0: καθόλου έως 4: πολύ ισχυρά. Η εκτίμηση των παραμέτρων γίνεται για τη κεφαλή, το κορμό, τα άνω και κάτω άκρα ξεχωριστά. Ο δείκτης έχει αξιολογηθεί και βρέθηκε αξιόπιστος για το προσδιορισμό της βαρύτητας των εκδηλώσεων και για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Βασικό μειονέκτημα του PASI είναι ότι δεν είναι αξιόπιστος στους ασθενείς με μικρού βαθμού έκταση του εξανθήματος και ειδικότερα <3% [353].

Δείκτες έχουν δημιουργηθεί και αξιολογηθεί και για την προσβολή των ονύχων από τη ΨΑ. Τέτοιοι είναι ο Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) και ο Modified Nail Psoriasis Severity Index (MNAPSI) [354,355]. Και οι δύο παραπάνω δείκτες βρέθηκαν αξιόπιστοι στην εκτίμηση προσβολής των ονύχων και χρησιμοποιούνται από τους μελετητές στις μελέτες των ασθενών με ΨΑ.

Κεφάλαιο 5ο

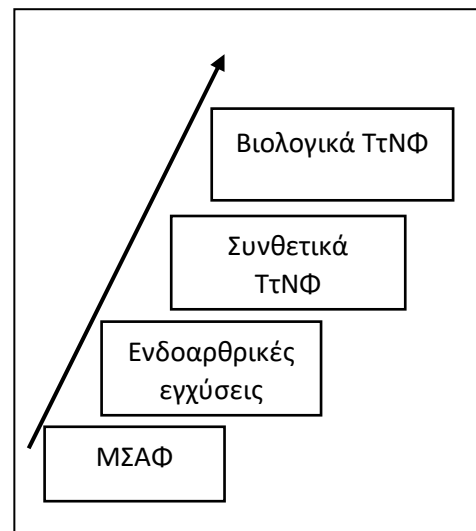
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΨΑ

Η ΨΑ είναι σήμερα μία νόσος η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. Η σημαντικότερή ίσως παράμετρος για τη σωστή αντιμετώπιση της και την αποφυγή αναπηριών είναι η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Στη θεραπευτική φαρέτρα υπάρχουν φάρμακα τα οποία μπορούν να αντιμετωπίσουν τις διάφορες εκδηλώσεις της νόσου. Τη τελευταία δεκαετία η φαρμακευτική βιομηχανία έχει να παρουσιάσει σημαντικά επιτεύγματα στο τομέα αυτό με την είσοδο αρχικά των βιολογικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων αλλά και την συνεχή μελέτη και έγκριση νέων μορίων τα οποία βελτιώνουν την καταπολέμηση της ΨΑ.

Οι διεθνείς οργανισμοί έχουν δώσει τις κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση των φαρμάκων στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΨΑ. Η EULAR σε συνεργασία με την GRAPPA προτείνουν αρχικώς τη χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ). Σε περιπτώσεις μόνο ή ολιγοαρθρικής προσβολής προτείνεται η χρήση ενδοαρθρικών εγχύσεων στεροειδών και επί μη ανταπόκρισης τη χρήση συνθετικών Τροποποιητικών της Νόσου Φαρμάκων (ΤτΝΦ) ή βιολογικών ΤτΝΦ (σχήμα 5).

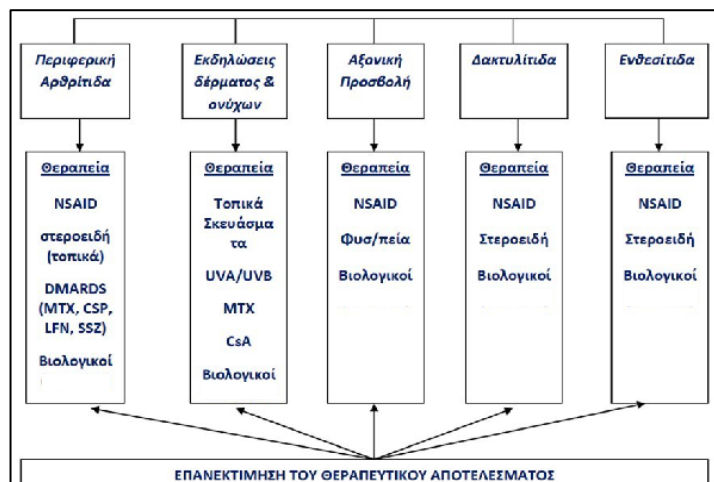
Πέρα των γενικών αρχών που συστήνονται από τους επιστημονικούς οργανισμούς η θεραπεία στην ΨΑ είναι εξατομικευμένη. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται και κατά κύριο λόγο από το κλινικό φαινότυπο της νόσου και ειδικότερα από τις κλινικές εκδηλώσεις αυτής π.χ. διαφορετικός είναι ο τρόπος αντιμετώπισης ενός ασθενή ο οποίος εκδηλώνει τη νόσο με συμπτωματολογία από τον αξονικό σκελετό και άλλη είναι η αντιμετώπιση ενός ασθενή με μονοαρθρική προσβολή (σχήμα 6).

Σχήμα 5: Γενικές αρχές στην επιλογή της θεραπείας για την αντιμετώπιση της ΨΑ



Σχήμα 6: Συστάσεις για την αντιμετώπιση της ΨΑ από GRAPPA 2009

MTX: μεθοτρεξατή, CSP: κυκλοσπορίνη, LFN: λεφλουνομίδα, NSAIDS: ΜΣΑΦ, βιολογικοί: Βιολογικά ΤτΝΦ



5.1. Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

Τα ΜΣΑΦ είναι τα φάρμακα τα οποία συνταγογραφούνται τουλάχιστον κατά την έναρξη των συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό, στους ασθενείς με αξονική προσβολή αλλά και σε αυτούς με περιφερική προσβολή. Συνήθως οι ασθενείς πριν φτάσουν στον ειδικό ρευματολόγο έχουν ήδη λάβει ΜΣΑΦ. Η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων δεικνύεται από ελεγχόμενες μελέτες οι οποίες αναφέρουν σημαντική διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσο αφορά τους δείκτες των ευαίσθητων και οίδηματων αρθρώσεων, τη κλίμακα VAS του πόνου και την πρωινή δυσκαμψία. Την ίδια στιγμή δεν εμφανίζουν κάποια αποτελεσματικότητα στο εξάνθημα ή στη μείωση της ΤΚΕ [356]. Στην ίδια μελέτη αναφέρονται παρενέργειες σε ποσοστό 15% των ασθενών που έλαβαν ΜΣΑΦ. Οι παρενέργειες είναι και ο βασικός περιορισμός στη μακροχρόνια χορήγηση των ΜΣΑΦ η οποία συνήθως απαιτείται στη πορεία της ΨΑ, μιας νόσου που διαδράμει χρονίως με εξάρσεις και υφέσεις [356]. Επίσης μελέτες δείχνουν ότι η χρήση ΜΣΑΦ φαρμάκων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έξαρση του εξανθήματος κατά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και με μη εκλεκτικά αλλά και με τα νεότερα εκλεκτικά ΜΣΑΦ μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης-2. Πιθανότατα η έξαρση στο εξάνθημα να οφείλεται στις μεταβολές που παρατηρούνται στο μονοπάτι του αραχιδονικού οξέος [357,358]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ΜΣΑΦ έχουν θέση και στην αντιμετώπιση και της αξονικής προσβολής στη ΨΑ. Υπάρχουν ενδείξεις αποτελεσματικότητας στην αντιμετώπιση της οσφυαλγίας αν και οι μελέτες αφορούν κατά κύριο λόγο ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα [359].

5.2. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή στη ΨΑ μπορούν να χορηγηθούν τοπικά ή συστηματικά. Στις περιπτώσεις που η ΨΑ εμφανίζεται ως μονοαρθρίτιδα ενδείκνυται η ενδοαρθρική έγχυση στεροειδών στη πάσχουσα άρθρωση. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα για τη χρήση των στεροειδών δεν είναι επαρκή αλλά στη κλινική πράξη φαίνεται ότι η ενδοαρθρική έγχυση παρουσιάζει αποτελέσματα και στο πόνο αλλά και στα σημεία φλεγμονής [360]. Τοπική έγχυση στεροειδών χρησιμοποιείται στη κλινική πράξη και στις περιπτώσεις ασθενών με ενθεσίτιδα ή τενοντίτιδα χωρίς τα δεδομένα να είναι καταληκτικά ως προς την αποτελεσματικότητα [361].

Η συστηματική χορήγηση των στεροειδών στη ΨΑ χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο στις περιπτώσεις με πολυαρθρική προσβολή. Η χρήση των στεροειδών στη ΨΑ είναι ευρέως διαδεδομένη και χρησιμοποιείται περίπου στο 30% των ασθενών [362]. Οι δόσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται σε σχέση με τη ΡΑ είναι μικρότερες και συνήθως κάτω από 7,5 mg πρεδνιζολόνη [362]. Η συστηματική χορήγηση των κορτικοστεροειδών στους ασθενείς με ΨΑ θα πρέπει να γίνεται

με ιδιαίτερη προσοχή καθώς επαρκή δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών σε αυτούς τους ασθενείς κατά την διαδικασία της μείωσης της δόσης μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση του εξανθήματος [363]. Το συγκεκριμένο θέμα αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης μεταξύ της επιστημονικής κοινότητας καθώς πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αντένδειξη των στεροειδών στη ψωρίαση λόγω της έξαρσης του εξανθήματος που δυνητικά μπορεί να προκαλέσει οφείλεται στην κλινική εμπειρία και όχι σε μελέτες που να τεκμηριώνουν ότι οφείλεται στα στεροειδή. Σε κάθε περίπτωση η μικρές δόσεις στεροειδών στην αντιμετώπιση της αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΨΑ ενδείκνυται και από την EULAR [364]. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ΨΑ είναι μια χρόνια νόσος η οποία διαδράμει με εξάρσεις και υφέσεις και θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στη χορήγηση των στεροειδών αλλά και των δόσεων που χρησιμοποιούνται καθώς τα στεροειδή έχουν σειρά σοβαρών παρενεργειών κατά τη μακροχρόνια χρήση τους ακόμη και σε χαμηλότερες δόσεις [365].

5.3. Συνθετικά ΤτΝΦ

Τα συνθετικά ΤτΝΦ αποτελούν σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της ΨΑ. Τρία είναι τα συνθετικά ΤτΝΦ τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στη κλινική πράξη, η μεθοτρεξάτη (MTX), η λεφλουνομίδα (LFN) και η κυκλοσπορίνη (CSP) ενώ σε μικρότερο βαθμό ρόλο έχει και σουλφασαλαζίνη (SSZ).

Η MTX αποτελεί αντιμεταβολίτη, είναι ένα ανάλογο του φυλλικού οξέος και αναστολέας της διϋδροφολικής ρεδοκυτάσης και επομένως, παρεμβαίνει στην σύνθεση του DNA μειώνοντας την προσφορά πουρίνης και πυριμιδίνης στα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Η MTX μειώνει τη σύνθεση των πουρινών και τη σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA, μειώνει το ρυθμό διαίρεσης του κυττάρου (Φάση S) και τον αριθμό των λεμφοκυττάρων [366]. Σε χαμηλές δόσεις, η MTX έχει επίσης ανοσοτροποιοτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Αν και ο μηχανισμός των δράσεων αυτών δεν είναι απολύτως κατανοητός, η MTX πιστεύεται ότι δρα στην παραγωγή κυτταροκινών παραγόμενων από διάφορα κύτταρα και, επομένως, αναστέλλει την κυτταροεπαγόμενη ανοσία [367,368].

Η MTX είναι σήμερα το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο συνθετικό ΤτΝΦ για τη θεραπεία της ΨΑ αν και η MTX είναι το λιγότερο μελετημένο από τα συνθετικά ΤτΝΦ στους ασθενείς με ΨΑ. Οι ελεγχόμενες μελέτες που υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα της MTX είναι λίγες και τα αποτελέσματα τους δεν είναι ενθαρρυντικά για τη χρήση της στη ΨΑ [369]. Το παραπάνω παράδοξο οφείλεται κατά κύριο λόγο σε σοβαρές ελλείψεις των μελετών μεταξύ των οποίων μικρής διάρκειας θεραπείας και παρακολούθησης των ασθενών με αποτέλεσμα την αδυναμία εκτίμησης των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων από τη θεραπεία, τις σχετικά μικρές δόσεις που

χρησιμοποιούνται στις μελέτες σε σχέση με τις δόσεις της MTX που χρησιμοποιούνται στη κλινική πράξη. Τέλος τα κριτήρια αποκλεισμού και συμμετοχής στις μελέτες τα οποία χρησιμοποιούνται έχουν σαν αποτέλεσμα μόνο μια μικρή ομάδα των ασθενών αυτών να συμμετέχει [369].

Σε διπλή τυφλή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012 από τον Kingsley και συν. οι ασθενείς υπό αγωγή με MTX έδειξαν βελτίωση μόνο στο δείκτη της εκτίμησης της φυσικής κατάστασης του ασθενούς από τον ιατρό (Physician global assessment) και στο δείκτη PASI. Σε όλα τα άλλα καταληκτικά σημεία (PSARC, DAS-28 ACR-20) η MTX δεν έδειξε σημαντική διαφορά σε σχέση με το εικονικό σκεύασμα [370]. Στη συγκεκριμένη μελέτη ασκήθηκε κριτική στα αποτελέσματα της με επίκεντρο την μικρή διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (6 μήνες) [370]. Άλλες μελέτες δεικνύουν μέτριου βαθμού βελτίωση στην αρθρίτιδα αλλά και στις δερματικές εκδηλώσεις με την χρήση υψηλότερων εβδομαδιαίων δόσεων (> 15mg) [371]. Δύο αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι η μακροχρόνια χορήγηση MTX στους ασθενείς με ΨΑ είναι αποτελεσματική και μάλιστα φάνηκε ότι η έναρξη θεραπείας στη πρώιμη ΨΑ έχει καλύτερα αποτελέσματα [372,373].

Η χρήση της MTX σε ασθενείς με αξονική προσβολή σήμερα είναι πλήρως τεκμηριωμένο ότι δεν ενδείκνυται καθώς οι μελέτες σε ασθενείς με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες δείχνουν ότι δεν έχει καμία αποτελεσματικότητα [374]. Συζήτηση έχει γίνει και για τη πιθανή συνεργική δράση που δυνητικά μπορεί να έχει η συγχορήγηση της με τους βιολογικούς παράγοντες. Οι πρώτες μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών όσο και στην ακτινολογική εξέλιξη της νόσου [375]. Τα αποτελέσματα όμως διαφοροποιούνται στους ασθενείς με ΨΑ καθώς η MTX δεν φαίνεται να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα των βιολογικών θεραπειών [376]. Οι μελέτες δείχνουν, τουλάχιστον στους ασθενείς με αξονική προσβολή, ότι το όφελος που μπορεί να υπάρξει από την συγχορήγηση της MTX σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα είναι η βελτίωση της επιβίωσης του βιολογικού παράγοντα, με τον ασθενή να παραμένει για περισσότερο χρονικό διάστημα στη θεραπεία με το βιολογικό παράγοντα [377]. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση της MTX στους ασθενείς με ΨΑ δεν αναστέλλει την ακτινολογική εξέλιξη της [378].

Η χρήση της MTX στους ασθενείς με ΨΑ, λόγω της ανάγκης μακροχρόνιας χορήγησης, απαιτεί συνεχή επαγρύπνηση και έλεγχο για την εμφάνιση παρενεργειών. Η πιο συχνή παρενέργεια από τη λήψη της MTX και η πιο συχνή αιτία διακοπής της είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές [379]. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών αγγίζει περίπου 40% των ασθενών [380]. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι το ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών από το γαστρεντερικό είναι ίδιο μεταξύ των ασθενών με ΨΑ και ΡΑ [380]. Από τις συχνές παρενέργειες είναι η ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου η οποία μάλιστα εμφανίζεται

συχνότερα στους ασθενείς με ΨΑ σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν από ΡΑ, πιθανότατα εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης στους ασθενείς με ΨΑ [381,382]. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι η MTX έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας πνευμονικής ίνωσης. Οι μελέτες αυτές όμως αφορούσαν κατά κύριο λόγο ασθενείς με ΡΑ η οποία από μόνη της σχετίζεται με την ανάπτυξη επιπλοκών από τους πνεύμονες μεταξύ των οποίων η πνευμονική ίνωση [383]. Σε πρόσφατη μεταανάλυση που διενεργήθηκε από τον ίδιο ερευνητή το 2015 δεν τεκμηριώθηκε συσχέτιση μεταξύ της χρήσης MTX και πνευμονικής ίνωσης στους ασθενείς με ΨΑ [384].

Η CSP είναι ένα ΤτΝΦ το οποίο δρα μέσω της αναστολής της Καλσινευρίνης. Η αναστολή της τελευταίας έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή του πυρηνικού παράγοντα (Nuclear factor-NF) ο οποίος με τη σειρά του συμμετέχει στη σύνθεση διαμεσολαβητών της φλεγμονής όπως IL-2, IL-4. Οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής είναι απαραίτητοι στα Β λεμφοκύτταρα και στο πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων [385]. Η CSP χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ΨΑ και βρέθηκε να είναι αποτελεσματική και στην αρθρίτιδα και στη ψωρίαση [386].

Η CSP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία στους ασθενείς με ΨΑ. Μια ελεγχόμενη διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΨΑ που έλαβαν CSP σε ημερήσια δοσολογία 3mg/Kg και παρακολουθήθηκαν για 1 χρόνο έδειξε ότι η CSP βελτίωσε τον αριθμό των επώδυνων και οίδηματων αρθρώσεων, την πρωινή δυσκαμψία, την CRP, τη συσφικτική ικανότητα των ασθενών και τέλος το δείκτη PASI [387]. Με βάση τις μελέτες, η CSP μπορεί να χορηγηθεί και σε συνδυασμό σε ασθενείς που λαμβάνουν MTX και παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση. Στη μελέτη του Fraser και συν. σε ασθενείς με ΨΑ υπό MTX και μερική ανταπόκριση της νόσου προστέθηκε CSP ή εικονικό σκεύασμα και βρέθηκε ο συνδυασμός MTX και CSP να υπερτερεί σημαντικά σε σχέση με τη MTX ως μονοθεραπεία [388]. Η ίδια μελέτη έδειξε και σημαντικά αποτελέσματα στην ομάδα της CSP όσο αφορά το ψωριασικό εξάνθημα μειώνοντας σημαντικά το PASI. Τέλος δείχθηκε και ότι οι ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό με CSP έδειξαν βελτίωση και στην υμενίτιδα η οποία τεκμηριώθηκε με τη χρήση υπερήχων [388].

Δεδομένα επίσης υπάρχουν και για το συνδυασμό CSP με βιολογικό παράγοντα (αντιTNF). Δυο μελέτες διερεύνησαν την συγχορήγηση της CSP με ανταλιμουμάμπη (adalimumab) και εταρνεσέπτη (etanercept). Και οι δύο μελέτες έδειξαν την υπεροχή του συνδυασμού σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Στη μελέτη, επίσης σύγκρισης, του συνδυασμού εταρνεσέπτης με CSP με το συνδυασμό εταρνεσέπτης και MTX φάνηκε ότι η προσθήκη CSP έχει καλύτερα αποτελέσματα στις δερματικές εκδηλώσεις σε σχέση με τη προσθήκη MTX [389,390]. Τέλος, τα δεδομένα για την αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης σε ασθενείς που λαμβάνουν CSP είναι ελάχιστα. Μία ανοιχτή

μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών (24 ασθενείς) με ΨΑ διάρκειας 2 ετών δείχνει ότι η χρήση της CSP φαίνεται να ελέγχει τη ακτινολογική πρόοδο της ΨΑ με προσβολή περιφερικών αρθρώσεων [391].

Η χρήση της CSP στη ΨΑ λόγω και της χρονιότητας της νόσου και κατά συνέπεια την ανάγκη χορήγησης για μεγάλα χρονικά διαστήματα χρήζει τακτικής παρακολούθησης εξαιτίας της εμφάνισης παρενεργειών. Τα ποσοστά διακοπής της CSP εξαιτίας των παρενεργειών είναι υψηλά και κυμαίνονται περίπου στο 1/3 των ασθενών [387,392].

Η LFN ανήκει και αυτή στη ομάδα των ΤτΝΦ το οποίο χρησιμοποιείται περισσότερο στη ΡΑ αλλά και στη ΨΑ κατά κύριο λόγο για τις αρθρικές εκδηλώσεις αν και έχει δείξει αποτελεσματικότητα και στις δερματικές εκδηλώσεις. Η LFN ασκεί την ανοσοτροποποιητική της δράση μέσω του ενεργού μεταβολίτη της, της μαλονονιτριλαμίδης (M1), η οποία αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διυροοροτική αφυδρογονάση (dihydroorate dehydrogenase) η οποία επάγει την σύνθεση του της μονοφωσφορικής ουριδίνης (UMP) της πυριμιδίνης. Η αναστολή του ενζύμου έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της συγκέντρωσης της UMP και κατά συνέπεια τη μείωση της σύνθεσης του DNA, RNA και την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (G1 φάση του κυτταρικού κύκλου). Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η αναστολή της παραγωγής Τ λεμφοκυττάρων [393]. Μια ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη με σημαντικό αριθμό ασθενών που δημοσιεύτηκε το 2004 από τον Kaltwasser και συν. σε ασθενείς με ΨΑ έδειξε ότι η LFN είναι αποτελεσματική μειώνοντας τον αριθμό των ευαίσθητων και οιδηματωδών αρθρώσεων, τα επίπεδα της CRP, το HAQ, το PASI και τέλος έδειξε σε σχέση με το εικονικό σκεύασμα ότι δείχνει ανταπόκριση με βάση τα κριτήρια PsARC [394].

Η χρήση της LFN επίσης όπως με όλα τα ΤτΝΦ θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για την εμφάνιση παρενεργειών. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι από το γαστρεντερικό με την εμφάνιση κυρίως διαρροιών αλλά και αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν κοιλιακό άλγος, κνησμός, κεφαλαλγίες και πιο σπάνια απώλεια βάρους [394,395].

Η SSZ είναι σήμερα το καλύτερα μελετημένο ΤτΝΦ το οποίο έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητα του στη ΨΑ παρά το γεγονός ότι στην Ελλάδα δεν χρησιμοποιείται συχνά. Έχει αντιφλεγμονώδεις, ανοσοκατασταλτικές και αντιβιοτικές δράσεις. Σε ποσοστό περίπου 80% φθάνει στο παχύ έντερο, όπου διασπάται από τα βακτηρίδια σε σουλφαπυριδίνη και 5-αμινοσαλικυλικό οξύ. Η SSZ δρα αναστέλλοντας τη κυκλοοξυγενάση (COX), αναστέλλει την σύνθεση των προσταγλανδινών, ελαττώνει την απορρόφηση του φυλλικού οξέως [396,397,398,399] αλλά εμφανίζει δράση και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ειδικότερα αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων και NK κυττάρων, ελαττώνει την απελευθέρωση IL-2, IFN γ , και λιγότερο IL-1, IL-6, δρα ανταγωνιστικά στους υποδοχείς TNF α [400,401,402,403].

Οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα της SSZ δείχνουν ότι οι ασθενείς υπό αγωγή με το φάρμακο παρουσιάζουν μείωση του αριθμού των ευαίσθητων και οιδηματωδών αρθρώσεων, βελτίωση στο VAS, βελτίωση της πρωινής δυσκαμψίας [404,405]. Οι μελέτες σαφώς δεικνύουν ότι η SSZ είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της περιφερικής αρθρίτιδας στη ΨΑ σε αντίθεση με την αξονική προσβολή που δείχνουν ότι δεν είναι αποτελεσματική [406].

Η χρήση της SSZ σχετίζεται με συχνές παρενέργειες οι οποίες οδηγούν περίπου το 30% των ασθενών σε διακοπή της θεραπείας. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι τα εξανθήματα, οι γαστρεντερικές και οι αιματολογικές διαταραχές. Οι γαστρεντερικές διαταραχές περιλαμβάνουν κυρίως ανορεξία, ναυτία, κοιλιακές ενοχλήσεις και διάρροια και εμφανίζονται περίπου στο 4% των ασθενών. Οι αιματολογικές διαταραχές αφορούν κυρίως τη λευκοπενία η οποία είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου και συναντάται περίπου στο 3% [407]. Πιο σπάνια μπορεί να προκληθεί σοβαρή ακοκκιοκυτταραιμία η οποία συναντάται σε ποσοστό κάτω του 1% [408].

5.4. Βιολογικά ΤτΝΦ

Η χρήση των βιολογικών ΤτΝΦ έφερε επανάσταση στη θεραπεία των φλεγμονωδών αρθριτίδων βοηθώντας και τους επιστήμονες στη καλύτερη κατανόηση και των παθοφυσιολογικών μονοπατιών του ανοσοποιητικού συστήματος στις παθήσεις αυτές. Η χρήση αυτών των θεραπειών στη δεκαετία του 1990 διαμόρφωσε έννοιες όμως χαμηλή ενεργότητα νόσου (Low disease activity-LDA) και ύφεση νόσου. Τα πρώτα βιολογικά μόρια που χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση της ΨΑ ήταν οι αντι-TNFα. Ο TNFα είναι μία προφλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία χαρακτηρίζεται από πλειοτροπικές δράσεις σε διαφορετικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [409]. Ο TNFα παράγεται από πολλά κύτταρα μεταξύ των οποίων τα μακροφάγα, τα CD 4+ λεμφοκύτταρα, τα μαστοκύτταρα, τα NK κύτταρα, κ.α. Ο TNFα κατά την διαδικασία της φλεγμονής εκφράζεται από τα κύτταρα ως δυο διακριτές μορφές, τον διαλυτό TNFα και το διαμεμβρανικό TNFα με διαφορετικό τρόπο δράσης καθώς ο διαλυτός TNFα ασκεί τη δράση του χωρίς να απαιτείται άμεση επαφή μεταξύ των κυττάρων και σε αντίθεση με τον διαμεμβρανικό ο οποίος απαιτεί επαφή μεταξύ των κυττάρων για να ασκήσει τη δράση του [410].

Η χρήση των αντι-TNFα στη ΨΑ παρά το γεγονός ότι είχαν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στους ασθενείς με ΡΑ ακολούθησε ξεχωριστή πορεία και διενεργήθηκε σειρά μελετών για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους. Στη ΨΑ χρησιμοποιούνται σήμερα η ινφλιξιμάμπη (infliximab), η εταρνεσέπτη (etanercept), η ανταλιμουμάμπη και οι νεότεροι στη πορεία του χρόνου γκολιμουμάμπη (golimumab) και η σερτολιζουμάμπη (certolizumab pegol). Επίσης πρόσφατα έλαβαν έγκριση για τη θεραπεία της ΨΑ και κυκλοφορούν και στην Ελλάδα δύο νεότερα βιολογικά

ΤτΝΦ με διαφορετικό μηχανισμό δράσης μπλοκάροντας άλλα βιολογικά μονοπάτια και ειδικότερα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-12 και IL-23 και μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-17. Τέλος το νεότερο σκεύασμα που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ΨΑ στην Ευρώπη και στην Ελλάδα είναι ένας αναστολέας της PDF 4.

Το **infliximab** είναι χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που παράγεται σε υβριδωματικά κύτταρα ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Η αποτελεσματικότητα του infliximab στη ΨΑ, σε δοσολογία 5mg/Kg βάρους σώματος, τεκμηριώθηκε από δυο διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, τις μελέτες IMPACT 1&2, οι οποίες έδειξαν ότι το infliximab είναι αποτελεσματικό την περιφερική και αξονική προσβολή, στις δερματικές εκδηλώσεις της νόσου. Επίσης το infliximab έδειξε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό σκεύασμα στις εκδηλώσεις της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας. Οι μελέτες δεικνύουν επίσης της αποτελεσματικότητας του στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης [411,412,413].

Το **etanecept** είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωθήκη κινέζικου hamster. Η αποτελεσματικότητας της ετανεσέπτης δείχθηκε από τη μελέτη το Mease και συν. που δημοσιεύτηκε το 2004. Το etanecept βρέθηκε αποτελεσματικό στις μυοσκελετικές εκδηλώσεις και δερματικές εκδηλώσεις. Επίσης βρέθηκε αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας. Τέλος απέτυχε να δείξει ότι αναστέλλει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου [349,414]. Σε πιο πρόσφατη μελέτη που χορηγήθηκε etanecept σε δοσολογία 50mg εβδομαδιαίως φάνηκε η αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και στις εκδηλώσεις της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας που είναι συχνές και χαρακτηριστικές της ΨΑ [415].

Το **adalimumab** είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα εκφρασμένο σε κύτταρα Ωθηκών Κινέζικων Hamster. Το adalimumab επίσης είναι αποτελεσματικό στους ασθενείς με ΨΑ. Οι μελέτες δείχνουν επίσης ότι είναι αποτελεσματικό στις μυοσκελετικές (περιφερική και αξονική προσβολή) και δερματικές εκδηλώσεις. Ομοίως με τα προηγούμενα σκευάσματα το adalimumab αναστέλλει τις ακτινολογικές εκδηλώσεις της νόσου ενώ έδειξε μικρή βελτίωση χωρίς στατιστική σημαντικότητα στη δακτυλίτιδα [416,417]. Η ανταλιμουμαμπη χορηγείται σε δοσολογία 40 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Το **golimumab** είναι επίσης ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1k αντίσωμα που παράγεται από μία υβριδωματική κυτταρική σειρά ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Η αποτελεσματικότητας της γκολιμουμάμπης τεκμηριώθηκε με την ελεγχόμενη με εικονικό σκεύασμα

μελέτη σε περισσότερους από 400 ασθενείς με ΨΑ [418]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η γκολιμουμάμπη βρέθηκε αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της περιφερικής και αξονικής προσβολής στη ΨΑ. Επιπλέον έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αντιμετώπιση της ενθεσίτιδας και στη δόση των 50mg και στη δόση των 100mg μηνιαίως. Επίσης με βάση την ίδια μελέτη η χορήγηση 100mg μηνιαίως έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα και στην δακτυλίτιδα [418]. Η αποτελεσματικότητα του golimumab στις εκδηλώσεις της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς αποτελούν συχνές εκδηλώσεις στους ασθενείς με ΨΑ και τις περισσότερες φορές η θεραπευτική τους αντιμετώπιση είναι προβληματική. Τέλος η γκολιμουμάμπη βρέθηκε αποτελεσματική και στην αντιμετώπιση των δερματικών εκδηλώσεων με παρόμοια αποτελέσματα όπως και οι προαναφερθέντες βιολογικοί παράγοντες [413,418]. Η γκολιμουμάμπη εγκρίθηκε στην Ελλάδα για την αντιμετώπιση της ΨΑ με δοσολογικό σχήμα 50 ή 100 mg υποδορίως άπαξ μηνιαίως αναλόγως του σωματικού βάρους των ασθενών.

Το **certolizumab pegol** είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωπισμένο κλάσμα αντισώματος Fragment antigen binding (Fab) έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), ο οποίος εκφράζεται σε *Escherichia coli* και συζεύγνυται με το polyethyleneglycol. Το certolizumab εγκρίθηκε για την αντιμετώπιση της ΨΑ με ελεγχόμενη μελέτη με σημαντικό αριθμό ασθενών και έδειξε αποτελεσματικότητα στις εκδηλώσεις του μυοσκελετικού (περιφερική αρθρίτιδα και αξονική προσβολή) και του δέρματος. Επίσης έδειξε σημαντικές διαφορές και στην αντιμετώπιση της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας [419]. Η εγκεκριμένη δοσολογία για τη ΨΑ απαιτεί δόση εφόδου 400mg κατά τη πρώτη χορήγηση, τη 2^η εβδομάδα και τη 4^η εβδομάδα και στη συνέχεια δόση συντήρησης 200mg κάθε 2 εβδομάδες.

5.5. Νεότερες θεραπείες

Κομβικό σημείο στη θεραπεία της ΨΑ διαδραμάτισε η τεκμηρίωση της συμμετοχής της IL-12 και IL-23 στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου μέσω των αλληλεπιδράσεων με τα Th₁₇ λεμφοκύτταρα αλλά και την ενεργοποίηση των Th₁ λεμφοκυττάρων (από την IL-12) που αναφέρθηκε εκτενέστερα σε προηγούμενο κεφάλαιο [420]. Το **ustekinumab** είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης p40 η οποία είναι κοινή για την IL-12 και IL-23 με αποτέλεσμα να μην συνδέονται με τον υποδοχέα στην επιφάνεια των κυττάρων γεγονός που οδηγεί στην αναστολή της δράσης και των δύο κυτταροκινών. Η ουστεκινουμάμπη χρησιμοποιούνταν για την θεραπεία αρχικώς της ψωρίασης [421]. Η έγκριση για τη θεραπεία της ΨΑ δόθηκε προ λίγων ετών. Η ουστεκινουμάμπη βρέθηκε αποτελεσματική στις εκδηλώσεις της περιφερικής αρθρίτιδας [422]. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι παρά το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου είναι τεκμηριωμένη τα αποτελέσματα

της μελέτης έδειξαν ονομαστικά μικρότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με τους αντι-TNF παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει μελέτη με απευθείας σύγκριση των σκευασμάτων [422]. Οι μελέτες έδειξαν ότι η ουστεκινουμάμπη είναι επίσης αποτελεσματική στις εκδηλώσεις της σπονδυλίτιδας (αξονική προσβολή) βελτιώνοντας το BASDAI των ασθενών [422,423]. Η ουστεκινουμάμπη τέλος έδειξε αποτελεσματικότητα στην ενθεσίτιδα ενώ απέτυχε να δείξει αποτελέσματα στη δακτυλίτιδα [422]. Τέλος η θεραπεία με ουστεκινουμάμπη οδηγεί στην αναστολή των ακτινολογικών εκδηλώσεων της ΨΑ [424]. Το δοσολογικό σχήμα της ουστεκινουμάμπης περιλαμβάνει τη χορήγηση αρχικής δόσης 45 mg ustekinumab. Οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερα από 100 κιλά μπορούν να ξεκινήσουν με μια δόση των 90mg αντί για 45mg. Μετά την αρχική δόση, η 2^η δόση χορηγείται σε 4 εβδομάδες και μετά κάθε 12 εβδομάδες.

Το τελευταίο βιολογικό ΤτΝΦ που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ΨΑ, αποτέλεσμα της καλύτερης κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην εκδήλωση της νόσου, είναι το **secukinumab**. Η σεκουκινουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα εκλεκτικό για την IL-17A. Ανήκει στην IgG1/κ κατηγορία και παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών Κινεζικού κρικητού. Η σεκουκινουμάμπη σε περισσότερους από 600 ασθενείς διαγνωσμένους με ΨΑ έδειξε πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της νόσου. Επιπλέον η αποτελεσματικότητα της σεκουκινουμάμπης διατηρείται και σε ασθενείς που νωρίτερα έχουν λάβει θεραπεία με αντι-TNF ή συνθετικά ΤτΝΦ όπως η MTX [425,426]. Το secukinumab βρέθηκε επίσης αποτελεσματικό και στις εκδηλώσεις από τον αξονικό σκελετό με μελέτες που έδειξαν την αποτελεσματικότητά του και σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα [427]. Τέλος το secukinumab φαίνεται να βελτιώνει και τη βαρύτητα των εκδηλώσεων της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας [428] και αναστέλλει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου [429]. Η συνιστώμενη δόση είναι 300mg secukinumab με υποδόρια ένεση με αρχική χορήγηση της δόσης τις Εβδομάδες 0, 1, 2 και 3, ακολουθούμενη από μηνιαία δόση συντήρησης με έναρξη την εβδομάδα 4. Η κάθε δόση των 300mg χορηγείται ως δύο υποδόριες ενέσεις των 150 mg.

Το **apremilast** είναι ένα χημικό μόριο το οποίο αναστέλλει τη PDF 4. Ο ρόλος της τελευταίας στη ΨΑ είναι σημαντικός καθώς αναστέλλει την έκκριση TNFα από τα μονοκύτταρα [430,431]. Επίσης μεταξύ άλλων αναστέλλει την έκκριση MMP-3 οι οποίες συμμετέχουν στην αναδόμηση των ιστών, του υμένα και του χόνδρου στη ΨΑ [432]. Η απρεμιλάστη στη ΨΑ έδειξε, μέσω των μελετών, αποτελεσματικότητα στις εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό αλλά και το δέρμα [433]. Η θεραπεία ξεκινά με τη χορήγηση δόσης 10 mg την ημέρα, η οποία ακολουθώς αυξάνεται σταδιακά σε διάστημα μίας εβδομάδας έως τη συνιστώμενη δόση των 30 mg δύο φορές την ημέρα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης

Η ΨΑ είναι μία δυνητικά καταστροφική φλεγμονώδης αρθρίτιδα η οποία απαιτεί ταχεία διάγνωση και αντιμετώπιση. Δεδομένα υποστηρίζουν χωρίς να υπάρχουν καταληκτικά συμπεράσματα ότι επιδημιολογικές παράμετροι μπορεί να έχουν επίδραση στη θεραπευτική ανταπόκριση των ασθενών αυτών. Επίσης η είσοδος των βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία της ΨΑ οδήγησε σε δραματικές αλλαγές στο τρόπο αντιμετώπισής της.

Για τους παραπάνω λόγους ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να μελετηθούν οι ασθενείς με ΨΑ που παρακολουθούνται στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και ειδικότερα:

1. Να καταγραφούν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ στην ευρύτερη περιοχή της Ηπείρου με βάση τα σύγχρονα κριτήρια διάγνωσης και ταξινόμησης (CASPAR και ASAS). Επίσης να καταγραφεί ο τρόπος αντιμετώπισης των ασθενών αυτών, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τέλος η παραμονή στη θεραπεία και οι λόγοι διακοπής της.
2. Να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση των επιδημιολογικών παραμέτρων όπως το κάπνισμα, το φύλο, η διάρκεια νόσου, ο ΔΜΣ και η θεραπευτική επιλογή στην ενεργότητα της νόσου της ΨΑ.
3. Να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα των συνθετικών και βιολογικών ΤτΝΦ στους ασθενείς με ΨΑ στη πορεία του χρόνου.
4. Να μελετηθεί η δυνητική επίδραση που μπορεί να έχει η ενεργότητα της νόσου στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΨΑ

Υλικό και μέθοδοι

I. Περιγραφή ασθενών ΨΑ στη Βορειοδυτική Ελλάδα

Πληθυσμός ασθενών

Στη μελέτη έλαβαν μέρος συνολικά 411 ασθενείς διαγνωσμένοι με ΨΑ που ήταν καταγεγραμμένοι στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια CASPAR και για αυτούς με αξονική προσβολή επιπλέον τα κριτήρια ASAS.

Κριτήρια αποκλεισμού

Ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα, εντεροπαθητική αρθρίτιδα και τέλος ασθενείς με αδιαφοροποίητη σπονδυλοαρθροπάθεια αποκλείονταν από την μελέτη. Επιπλέον δεν συμμετείχαν στη μελέτη ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν επαρκή στοιχεία στον ιατρικό τους φάκελο καθώς τμήματα της μελέτης ήταν αναδρομικά.

Δημογραφικά στοιχεία

Καταγράφηκαν στοιχεία αναφορικά με την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), τη συνήθεια του καπνίσματος, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων της ψωρίασης και της ΨΑ. Η έναρξη της νόσου οριζόταν ως η ημερομηνία έναρξης του πρώτου συμπτώματος που σχετιζόταν με τη νόσο.

Κλινικά στοιχεία

Καταγράφηκαν όλα τα κλινικά στοιχεία αναφορικά με τη φλεγμονώδη οσφυαλγία και την περιφερική αρθρίτιδα. Ως αρθρίτιδα ορίστηκε η παρουσία οιδήματος στην άρθρωση ή/και θερμότητας ή/και περιορισμός της κινητικότητας. Η φλεγμονώδης οσφυαλγία προσδιορίστηκε με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια ως η ύπαρξη παρούσας ή στο παρελθόν οσφυαλγίας η οποία επιδεινωνόταν κατά την ανάπαυση και βελτιωνόταν με τη κίνηση για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών.

Επίσης καταγράφηκαν οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΨΑ οι οποίες ήταν τεκμηριωμένες απεικονιστικά, κλινικά ή παθολογοανατομικά, με ιστολογική εξέταση. Οι εκδηλώσεις οι οποίες καταγράφηκαν ήταν η δακτυλίτιδα, η ενθεσίτιδα, η προσβολή των ονύχων, η προσβολή του δέρματος, η προσβολή του οφθαλμού, του πεπτικού, του ουροποιητικού και τέλος η προσβολή του αναπνευστικού.

Η ταξινόμηση των ασθενών, με βάση τη κλινική εμφάνιση της νόσου έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του Wright και Moll με βάση τα οποία οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 5 κλινικούς υπότυπους:

1. Ασθενείς με ασύμμετρη περιφερική ολιγοαρθρίτιδα
2. Ασθενείς με συμμετρική πολυαρθρίτιδα όμοια με RA
3. Ασθενείς με προσβολή κυρίως των άπω φαλαγγοφαλαγγικών
4. Ασθενείς με προσβολή του αξονικού σκελετού με ή χωρίς περιφερικές αρθρώσεις
5. Ασθενείς με καταστροφική αρθρίτιδα (arthritis mutilans)

Τέλος καταγράφηκαν στοιχεία αναφορικά με τη θεραπευτική επιλογή, την ανταπόκριση στη θεραπεία, τη διάρκεια αγωγής και τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής.

Λιπιδαιμικό προφίλ

Στη παρούσα διατριβή καταγράφηκαν και δεδομένα του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και ειδικότερα οι τιμές της CHOL, TGL, HDL, LDL.

II. Επίδραση των επιδημιολογικών παραγόντων στη θεραπευτική απόκριση των ασθενών με ΨΑ.

Στην αναδρομική μελέτη συμμετείχαν 254 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν τακτικά στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Μελετήθηκε η δυνητική επίδραση επιδημιολογικών παραμέτρων όπως το φύλο, η συνήθεια του καπνίσματος, ο ΔΜΣ και τέλος η διάρκεια της ΨΑ και η θεραπευτική απόκριση των ασθενών.

Σχεδιασμός μελέτης

Όλοι οι ασθενείς ήταν διαγνωσμένοι με ΨΑ με βάση τα κριτήρια CASPAR και για τους ασθενείς με αξονική προσβολή επιπλέον με τα κριτήρια ASAS. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η μη πλήρωση των κριτηρίων CASPAR και ASAS και ελλιπή στοιχεία από τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς.

Σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και ειδικότερα, κατά την έναρξη, στους 3 μήνες, στους 6 μήνες, στον 1^ο χρόνο και τέλος στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας μετρήθηκε η ενεργότητα της νόσου μέσω των δεικτών PASI, VAS, DAS 28-CRP, DAS28-ESR, BASDAI, BASFI και HAQ και διερευνήθηκε πιθανή συσχέτιση της ενεργότητας της νόσου με τους επιδημιολογικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν.

Στόχος μελέτης

Η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης που μπορεί να έχουν οι επιδημιολογικές παράμετροι στην ενεργότητα της νόσου και κατά συνέπεια στη θεραπευτική απόκριση των ασθενών με ΨΑ.

III. Θεραπευτική απόκριση ασθενών με ΨΑ που λαμβάνουν συνθετικά ή βιολογικά ΤτΝΦ.

Στη μελέτη παρατήρησης συμμετείχαν 254 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν τακτικά στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Μελετήθηκε η θεραπευτική απόκριση των ασθενών στη θεραπεία με συνθετικά, βιολογικά ή συνδυασμό ΤτΝΦ.

Σχεδιασμός μελέτης

Όλοι οι ασθενείς ήταν διαγνωσμένοι με ΨΑ με βάση τα κριτήρια CASPAR και για τους ασθενείς με αξονική προσβολή επιπλέον με τα κριτήρια ASAS. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η μη πλήρωση των κριτηρίων CASPAR και ASAS και ελλιπή στοιχεία από τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς.

Σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και ειδικότερα κατά την έναρξη, στους 3 μήνες, στους 6 μήνες, στον 1^ο χρόνο και τέλος στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας μετρήθηκε η ενεργότητα της νόσου μέσω των δεικτών PASI, VAS, DAS 28-CRP, DAS28-ESR, BASDAI, BASFI και HAQ και συσχετίστηκε με το είδος της φαρμακευτικής αγωγής (συνθετικά, βιολογικά ή συνδυασμό ΤτΝΦ).

Σκοπός της μελέτης

Η διαπίστωση της αποτελεσματικότητας και η σύγκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος στους ασθενείς που λαμβάνουν συνθετικά ή/και βιολογικά ΤτΝΦ.

IV. Η επίδραση της ενεργότητας της νόσου στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Στη αναδρομική μελέτη συμμετείχαν 254 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν τακτικά στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Μελετήθηκε η πιθανή επίδραση της ενεργότητας της νόσου στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Σχεδιασμός μελέτης

Όλοι οι ασθενείς ήταν διαγνωσμένοι με ΨΑ με βάση τα κριτήρια CASPAR και για τους ασθενείς με αξονική προσβολή επιπλέον με τα κριτήρια ASAS. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η μη πλήρωση των κριτηρίων CASPAR και ASAS.

Σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και ειδικότερα κατά την έναρξη, στους 6 μήνες, στον 1^ο χρόνο και τέλος στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας μετρήθηκε η ενεργότητα της νόσου μέσω των δεικτών PASI, VAS, DAS 28-CRP, DAS28-ESR, BASDAI, BASFI, HAQ, TKE και CRP. Στους ασθενείς μετρήθηκαν στα ίδια χρονικά σημεία οι τιμές της CHOL, των TGL, της HDL και της LDL.

Σκοπός της μελέτης

Η διερεύνηση της επίδρασης της ενεργότητας της νόσου στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών

Στατιστική ανάλυση

Η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας πλήθη και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές όπως η αγωγή, η πάθηση, το φύλο, και τα αποτελέσματα αποδόθηκαν γραφικά με κατάλληλα ραβδογράμματα. Για την περιγραφή των δεικτών ενεργότητας της εκάστοτε νόσου που εκφράζονται σε συνεχή κλίμακα αλλά και για τα συνεχή χαρακτηριστικά των ασθενών όπως η ηλικία και η διάρκεια νόσου χρησιμοποιήθηκαν μέτρα κεντρικής θέσης και διασποράς όπως η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση και η διασπορά των τιμών αποδόθηκε με ιστογράμματα.

Η εξέλιξη των τιμών στο σύνολο της παρακολούθησης των ασθενών πραγματοποιήθηκε με χρήση μικτών γραμμικών μοντέλων για όλους τους δείκτες έκβασης και συγκεκριμένα για τους DAS28-TKE, DAS28-CRP, HAQ, PASI, VAS, BASDAI, BASFI και οι στατιστικές συγκρίσεις έγιναν με το κριτήριο Tukey'sHSD. Οι παράγοντες που εξετάστηκαν για την επίδρασή τους στους δείκτες ενεργότητας ήταν

- Το φύλο
- Το κάπνισμα
- Η διάρκεια νόσου
- Ο ΔΜΣ
- Η θεραπευτική επιλογή

Για την επίδραση της θεραπείας στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών στο βάθος του χρόνου παρακολούθησης (Trg, Chol, Hdl, Ldl) χρησιμοποιήθηκαν μικτά γραμμικά μοντέλα λαμβάνοντας υπόψη, την υπολιπιδαιμική αγωγή των ασθενών και τη θεραπευτική αγωγή του ακολουθούσαν. Η γραφική απόδοση των σχέσεων ανά χρονική στιγμή έγινε με χρήση κατάλληλων διαγραμμάτων διασποράς.

Οι αιτίες διακοπής καταγράφηκαν σε περιγραφικό επίπεδο με χρήση ποσοστών ανά αγωγή.

Σε όλες τις περιπτώσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0.05. Για την ανάλυση των δεικτών ενεργότητας και τις σχετικές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό STATISTICA^ν 12.0.

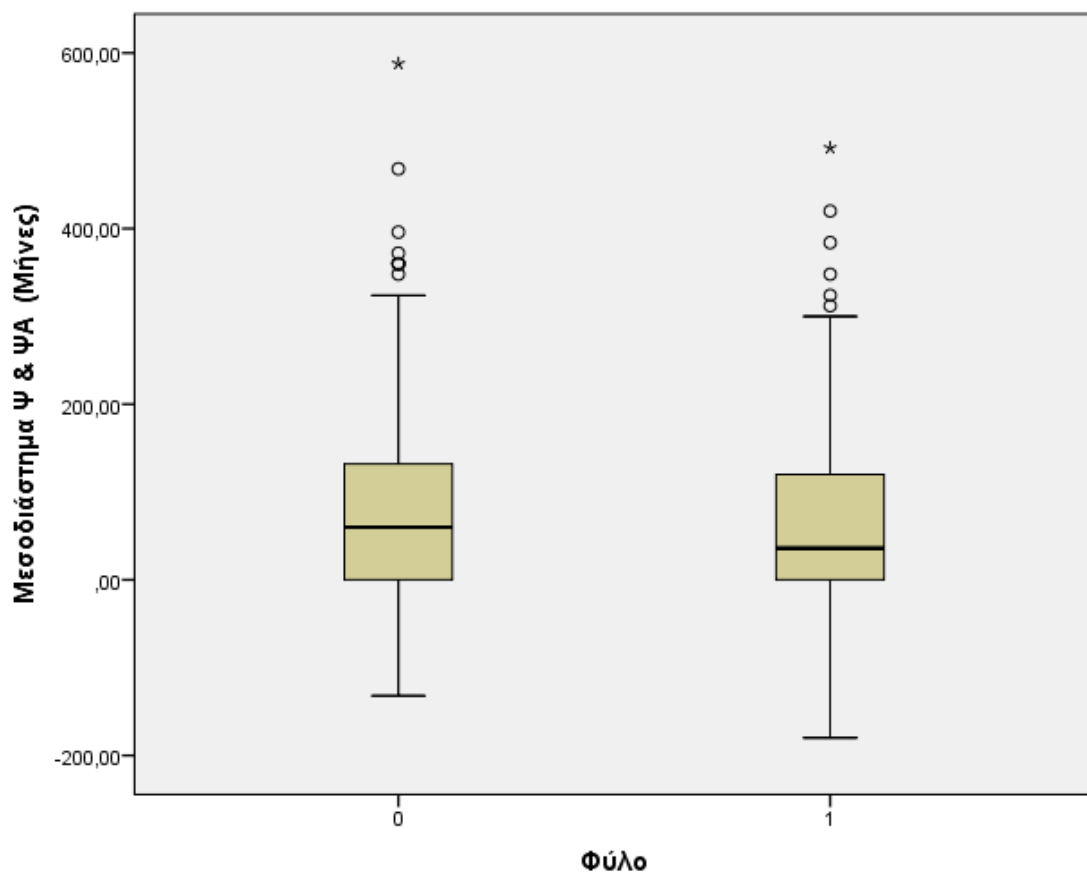
Αποτελέσματα

Ασθενείς με ΨΑ στη ΒΔ Ελλάδα

1.1. Δημογραφικά Στοιχεία

Συνολικά βρέθηκαν 411 ασθενείς με ΨΑ οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Από το σύνολο των ασθενών, 178 (43%) ασθενείς ήταν γυναίκες και 233 (57%) άρρενες ασθενείς. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56 ± 14 έτη. Ο μέσος ΔΜΣ 29 ± 17 . Η ηλικία μέση εμφάνισης της ψωρίασης είναι 36 ± 15 ετών και αρκετά χρόνια αργότερα η μέση ηλικία εμφάνισης της ΨΑ στα 43 ± 14 έτη. Το μεσοδιάστημα μεταξύ εμφάνισης ψωρίασης και ΨΑ είναι $6,5 \pm 9$ έτη. Από την ανάλυση φαίνεται ότι στις γυναίκες ασθενείς η ΨΑ εμφανίζεται νωρίτερα σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς ($43,96 \pm 14,31$ vs $41,10 \pm 14,27$). Επίσης το διάστημα που μεσολαβεί από την διάγνωση της ψωρίασης έως την εμφάνιση της ΨΑ είναι σημαντικά μικρότερο στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες ($7,20 \pm 8,86$ vs $5,75 \pm 8,26$ $p=0.041$) (γράφημα 1).

Γράφημα 1: Διάστημα μεταξύ εμφάνισης Ψωρίασης και ΨΑ στο σύνολο των 411 ασθενών



Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών απεικονίζονται αναλυτικότερα στο πίνακα 12.

Πίνακας 12: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών με ΨΑ ασθενών με ΨΑ

Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά	Σύνολο ασθενών	Άνδρες	Γυναίκες
Αριθμός Ασθενών	411 (100)	233 (56,6)	178 (43,3)
Διάρκεια Παρακολούθησης (Μήνες)	79.55 ± 74.57	68,70 ± 58,46	92,39 ± 88,54
Διάρκεια Νόσου (Μήνες)	171.59 ± 109.17	157,18 ± 96,18	190,45 ± 121,87
<u>Διάγνωση & Παρακολ/ση</u>	277 (67)	157	120
<u>Συνέχιση της Παρακολ/σης</u>	134 (32)	76	58
<u>Ασθενείς με ελλιπή στοιχεία</u>	157 (38)	96	61
Φύλο: Άρρεν/Θήλυ	233/178 (56,6/43,3)	233 (100)	178 (100)
Μέση Ηλικία Ασθενών (έτη)	56.11 ± 14.65	56,12 ± 14,69	56,16 ± 14,65
Μέσο Βάρος Ασθενών (Kg)	81.9 ± 42.13	83,83 ± 13,43	73,97 ± 15,93
Μέσο Ύψος Ασθενών (cm)	169.86 ± 9.33	175 ± 6,19	161 ± 6,18
Μέσο BMI Ασθενών	28.97 ± 17.43	27,86 ± 5,12	27,86 ± 5,12
Μέση Ηλικία Εμφάνισης Ψωρίασης	36.19 ± 15.54	36,76 ± 14,98	35,45 ± 16,45
Μέση Ηλικία Εμφάνισης "ΨΑ"	42.72 ± 14.34	43,96 ± 14,31	41,10 ± 14,27
Μέσο Μεσοδιάστημα Ψωρίασης & ΨΑ (Ετη/Μήνες)	6.57 ± 8.62/78.86 ± 103.45	7,20 ± 8,86 / 86,37 ± 106,27	5,75 ± 8,26/69,03 ± 99,7

Συνολικά 81 ασθενείς (20%) αναφέρουν θετικό οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς. Στη συγκεκριμένη κοόρτη ισχυρότερη αναδεικνύεται η συσχέτιση με τη ψωρίαση καθώς 52 ασθενείς από τους συνολικά 81 με θετικό οικογενειακό ιστορικό (64,1%) αναφέρουν ψωρίαση σε συγγενή 1^{ου} βαθμού. ΨΑ αναφέρουν στο συγγενικό περιβάλλον μόνο 8 από του 81 ασθενείς (9,9%). Ποσοστό 32% των ασθενών (26/81) αναφέρουν άλλο αυτοάνοσο νόσημα σε 1^{ου} βαθμού συγγενή μεταξύ των οποίων ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα κ.α.. Πιο αναλυτικά τα δεδομένα των ασθενών καταγράφονται στον πίνακα 13.

Πίνακας 13: Οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων των ασθενών με ΨΑ

Οικογενειακό ιστορικό	N (%)
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό	81/411 (19,7%)
Θετικό Οικογενειακό Ψωρίασης	52/81 (64,1%)
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό ΨΑ	8/81 (9,9%)
Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό για άλλο Αυτοάνοσο Νόσημα	26/81 (32%)
Οροαρνητική Αρθρίτιδα	1
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	15
Σύνδρομο Sjogren	2
Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα	3
Νόσος Crohn	2
Νεανική Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	1
Νόσος Behcet	1
Σκληρόδερμα	1

1.2. Κλινικές εκδηλώσεις της ΨΑ

1.2.1. Αρθρικές εκδηλώσεις

Η ΨΑ στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών εμφανίζεται κυρίως ως ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα. Ειδικότερα, από το σύνολο των ασθενών που μετείχαν στη μελέτη, στους 171 ασθενείς (41,61%) εμφανίστηκε ως ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα. Δεύτερος σε συχνότητα κλινικός φαινότυπος της ΨΑ είναι η συμμετρική πολυαρθρίτιδα, την οποία εμφάνισαν 101 ασθενείς (24,57%). Αρθρίτιδα των άπω ΦΦ αρθρώσεων εμφάνισε το 3,16% (13/411). Τέλος μόνο με ενθεσίτιδα ή δακτυλίτιδα εκδηλώθηκε η νόσος σε 18 ασθενείς (4,39%). Η προσβολή μόνο του αξονικού σκελετού με κλινική εικόνα σπονδυλίτιδας διαπιστώθηκε σε 28 ασθενείς (6,81%). Ο συνδυασμός προσβολής των περιφερικών αρθρώσεων και του αξονικού σκελετού διαπιστώθηκε σε 80 ασθενείς (19,46%).

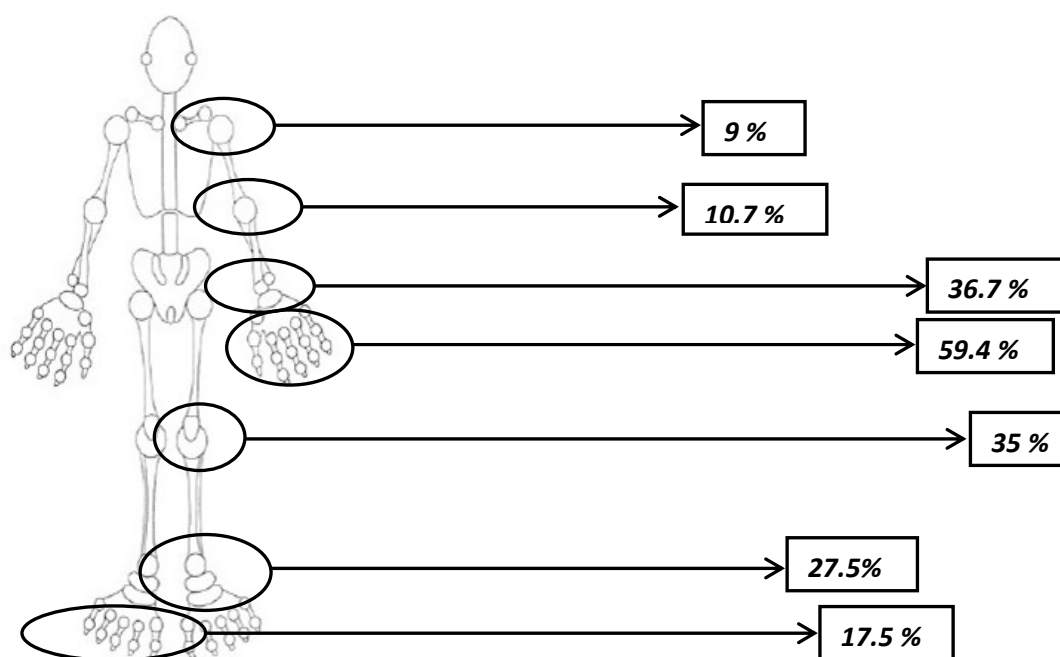
Όταν ο διαχωρισμός γίνεται με βάση το φύλο, προκύπτουν διαφοροποιήσεις όσο αφορά το κλινικό φαινότυπο της αξονικής σπονδυλίτιδας ο οποίος συναντάται σαφώς πιο σπάνια στις γυναίκες ασθενείς και η αρθρίτιδα των άπω ΦΦ αρθρώσεων η οποία ομοίως εμφανίζεται με μικρότερη συχνότητα στις γυναίκες. Τέλος και στους άνδρες και στις γυναίκες ο κυρίαρχος κλινικός φαινότυπος της νόσου κατά την έναρξη είναι η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα και δεύτερος σε συχνότητα φαινότυπος η συμμετρική πολυαρθρίτιδα. Οι υπόλοιποι φαινότυποι ακολουθούν με μικρότερη συχνότητα που επίσης δεν διαφοροποιούνται μεταξύ των φύλων. Τα στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14: Κλινικός φαινότυπος της ΨΑ κατά την έναρξη της νόσου

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα	171/411 (41,60%)	95/233 (40,77%)	76/178 (42,69%)
Συμμετρική πολυαρθρίτιδα	101/411 (24,57%)	51/233 (21,88%)	50/178 (28,65%)
Αρθρίτιδα άπω ΦΦ	13/411 (3,16%)	10/233 (4,29%)	3/178 (1,68%)
Αξονική και περιφερική προσβολή	80/411 (19,46%)	46/233(19,74)	34/178 (19,10)
Αξονική προσβολή	28/411 (6,81%)	21/233 (9,01%)	7/178 (3,93%)
Ενθεσίτιδα/δακτυλίτιδα	18/411 (4,37%)	10/233 (4,29%)	8/178 (4,49%)
Πυρρωτική αρθρίτιδα	0/411 (0%)	0/233 (0%)	0/178 (0%)

Κατά την έναρξη της νόσου πιο συχνά προσβάλλονται οι μικρές αρθρώσεις των δακτύλων των άκρων χειρών (59,4%), ακολουθούν οι πηχεοκαρπικές (36,7%), οι ποδοκνημικές (27,5%). Η συχνότητα της προσβολής των αρθρώσεων στους ασθενείς με ΨΑ καταγράφεται στο σχήμα 7.

Σχήμα 7: Συχνότητα προσβολής των αρθρώσεων στη ΨΑ



Αναλυτικότερα η προσβολή των επιμέρους αρθρώσεων καταγράφεται στο πίνακα 15.

Πίνακας 15: Συχνότητα προσβολής των αρθρώσεων στους ασθενείς με ΨΑ

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ	304/411	73,9 %
Άπω ΦΦ Αρθρώσεις	47/304	15,4 %
Εγγύς ΦΦ Αρθρώσεις	164/304	53,9 %
ΜΚΦ Αρθρώσεις	165/304	54,2 %
ΠΧΚ αρθρώσεις	151/304	49,6 %
Αγκώνες	44/304	14,5 %
Όμοιοι	37/304	12,1 %
ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ - ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ	247/411	60.1 %
ΜΤΦ Αρθρώσεις	72/247	29,1 %
ΠΔΚ Αρθρώσεις	113/247	45,7 %
Γόνατα	144/247	58,2 %
ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΞΟΝΙΚΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ	95/411	23.11 %
Α.Μ.Σ.Σ.	37/95	38,9 %
Θ.Μ.Σ.Σ.	10/95	10,5 %
Ο.Μ.Σ.Σ.	51/95	53,6 %
Ιερολαγόνιες	48/95	50,5 %

1.2.2. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις ΨΑ

Η **δακτυλίτιδα** στη συγκεκριμένη κοόρτη καταγράφηκε σε 92 ασθενείς. Στο 48,9% των ασθενών η δακτυλίτιδα εμφανίστηκε κατά την έναρξη της νόσου. Στο 25% των ασθενών η δακτυλίτιδα είχε υποτροπιάζοντα χαρακτήρα και τέλος σε 24 από τους 92 ασθενείς η διάγνωση έγινε στη πορεία της

νόσου. Η δακτυλίτιδα εμφανίστηκε με την ίδια συχνότητα στους άνδρες και στις γυναίκες ασθενείς (24,03% και 20,22% αντίστοιχα). Η δακτυλίτιδα εμφανίστηκε στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών ανεξαρτήτως φύλου στην έναρξη της νόσου ενώ περίπου στο ¼ των ασθενών που εκδήλωσαν δακτυλίτιδα αυτή είχε υποτροπιάζοντα χαρακτήρα με μια πορεία εξάρσεων και υφέσεων.

Ενθεσίτιδα καταγράφηκε σε 42 ασθενείς εκ των οποίων στο 30,95% στην έναρξη της ΨΑ, στο 52,38% αυτών στην πορεία της νόσου. Σε 17% των ασθενών η ενθεσίτιδα παρουσίασε υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Η ενθεσίτιδα εμφανίστηκε με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα. Διαφοροποίηση μεταξύ των ανδρών και των γυναικών εμφανίζεται στο γεγονός ότι στις γυναίκες πλέον του 70% η ενθεσίτιδα εμφανίζεται στη πορεία της νόσου ενώ στους άνδρες το ποσοστό ανέρχεται στο 52%. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στο πίνακα 16.

Πίνακας 16: Συχνότητα εμφάνισης ενθεσίτιδας & δακτυλίτιδας στο σύνολο των 411 ασθενών με ΨΑ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Δακτυλίτιδα	92/411 (22,38%)	56/233 (24,03%)	36/178 (20,22%)
➔ Στην έναρξη	45/92 (48,9%)	26/56 (46,42%)	19/36 (52,77%)
➔ Στην Πορεία	24/92 (26,1%)	16/56 (28,57%)	8/36 (22,22%)
➔ Υποτροπιάζουσα	23/92 (25%)	14/56 (25%)	9/36 (25%)
Ενθεσίτιδα	42/411 (10,22%)	21/233 (9,01%)	21/178 (11,79%)
➔ Στην έναρξη	13/42 (30,95%)	10/21 (47,61%)	3/21 (14,2%)
➔ Στην πορεία	22/42 (52,38%)	7/21 (33,33%)	15/21 (71,42%)
➔ Υποτροπιάζουσα	07/42 (16,66%)	4/21 (19,04%)	3/21 (14,2%)

Από τις κλινικά σημαντικές εξωαρθρικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με ΨΑ είναι η **προσβολή των οφθαλμών** η οποία διαπιστώθηκε σε 23 από τους συνολικά 411 ασθενείς ποσοστό 5,60%. Από τους ασθενείς που καταγράφηκε σύμβαμα από τους οφθαλμούς το 60,86% (14/23) ήταν άνδρες και το 39,13% (9/23) γυναίκες. Μεταξύ του συνόλου των ασθενών καταγράφηκαν 1 περιστατικό ιρίτιδας, 7 περιστατικά ραγοειδίτιδας και 15 περιστατικά υποτροπιάζουσας επιπεφυκίτιδας.

Η **προσβολή του ουροποιητικού συστήματος** καταγράφεται στη συγκεκριμένη κοόρτη με 8 περιστατικά (1,95%). Ένα περιστατικό αφορούσε σε εμμένουσα μικροσκοπική αιματουρία η οποία δεν διερευνήθηκε περαιτέρω λόγω άρνησης του ασθενούς. Σε δύο περιστατικά, τεκμηριωμένα με βιοψία νεφρού, διαπιστώθηκε IgA νεφροπάθεια και σε 5 περιστατικά διαπιστώθηκε υποτροπιάζουσα χρόνια προστατίτιδα. Στο διαχωρισμό των ασθενών με βάση το φύλο διαπιστώθηκε ότι όλα αυτά τα περιστατικά αφορούσαν άνδρες ασθενείς.

Κλινική συμπτωματολογία από το **πεπτικό σύστημα** διαπιστώθηκε σε 6 από τους 411 ασθενείς (1,46%). Από τις διενεργηθείσες ενδοσκοπήσεις του πεπτικού διαπιστώθηκαν 5 περιστατικά μη ειδικής κολίτιδας και 1 περιστατικό νόσου Crohn. Μεταξύ των γυναικών διαπιστώθηκαν σε μία, νόσος Crohn και σε 3 μη ειδική κολίτιδα. Μεταξύ των ανδρών καταγράφηκαν 2 περιπτώσεις μη ειδικής κολίτιδας.

Σε 11 ασθενείς διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις ίνωσης στο πνευμονικό παρέγχυμα. Δέκα από τους ασθενείς ήταν άνδρες και μία γυναίκα. Τα δεδομένα απεικονίζονται στο πίνακα 17.

Πίνακας 17: Συχνότητα εμφάνισης εξωαρθρικών εκδηλώσεων στο σύνολο των ασθενών με ΨΑ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Προσβολή οφθαλμού	23/411 (5,60%)	14/233 (6,00%)	9/178 (5,05%)
→ Ιρίτιδα	1/23 (4,34%)	1/14 (7,14%)	0/9 (0%)
→ Ραγοειδίτιδα	7/23 (30,43%)	4/14 (28,57%)	3/9 (33,33%)
→ Επιπεφυκίτιδα	15/23(65,21%)	9/14 (64,28%)	6/9 (66,66%)
Προσβολή ουροποιητικού	8/411 (1,95%)	8/233 (3,43%)	0/0 (0%)
→ Μικρ. Αιματοουρία	1/8 (12,50%)	1/8 (12,50%)	0/0 (0%)
→ IgA νεφροπάθεια	2/8 (25%)	2/8 (25%)	0/0 (0%)
→ Άλλο	5/8 (62,50%)	5/8 (62,50%)	0/0 (0%)
Προσβολή πεπτικού	6/411 (1,46%)	2/233 (0,85%)	4/178 (2,24%)
→ Ελκώδης κολίτιδα	0/6 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)
→ Νόσος Crohn	1/6 (16,6%)	0/2 (0%)	1/4 (25%)
→ Μη ειδική κολίτιδα	5/6 (83,4%)	2/2 (100%)	3/4 (75%)
Προσβολή αναπνευστικού	11/411 (2,67%)	10/233 (4,29%)	1/178 (0,56%)
→ Ίνωση	11/11 (100%)	10/11 (90,90%)	1/11 (9,10%)

1.2.3. Δερματικές εκδηλώσεις ΨΑ

Στη συγκεκριμένη κοόρτη η μέση ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης είναι 36,19±15,54 έτη. Από το σύνολο των ασθενών με ΨΑ και οι 411 είχαν ψωρίαση. Στη μεγάλη τους πλειοψηφία (70%) η διάγνωση της ψωρίασης ήταν η πρώτη και η ΨΑ ακολουθούσε, με μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο διαγνώσεων, 6,57±8,62 έτη για το σύνολο των ασθενών και 7,20±8,86 έτη για τους άνδρες ασθενείς. Στις γυναίκες το μεσοδιάστημα είναι μικρότερο κατά περίπου 2 έτη και βρέθηκε στα 5,75±8,26 έτη

(Πίνακας 1). Σε 39 από τους 411 ασθενείς (9,48%) η αρθρίτιδα προηγήθηκε της ψωρίασης κατά $2,84 \pm 3,05$ έτη. Από το συγκεκριμένο πληθυσμό 21 ασθενείς (53,84%) σε διάστημα μικρότερο του ενός έτους. Σε 92 ασθενείς η διάγνωση της ΨΑ έγινε ταυτόχρονα με τη διάγνωση της ψωρίασης αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν μπορεί να προσδιοριστεί ο ακριβής χρόνος έναρξης της ψωρίασης και πιθανότατα η ψωρίαση παρέμενε αδιάγνωστη.

Η πιο συχνή μορφή ψωρίασης στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών ήταν η ψωρίαση κατά πλάκας η οποία διαπιστώθηκε στους 262/411 ασθενείς. Δεύτερη σε συχνότητα μορφή ψωρίασης εμφανίζεται η σταγονοειδής ψωρίαση η οποία διαπιστώθηκε σε 120/411 ασθενείς. Τέλος μόνο ονυχοψωρίαση διαπιστώθηκε σε 3 ασθενείς. Η συχνότητα εμφάνισης και η μορφή της ψωρίασης δεν διαφοροποιούνται ανάμεσα στα δύο φύλα.

Η προσβολή των ονύχων καταγράφηκε σε 202 από τους 411 ασθενείς (49,15%). Το 52,47% (106/202) αυτών παρουσίασε ονυχολύσεις, σε 80 από τους 202 ασθενείς (39,60%) διαπιστώθηκαν βοθρία (pitting), στους 77/202 (38,11%) διαγνώστηκε υπερκεράτωση. Τέλος σε 2 ασθενείς διαπιστώθηκαν ελαιώδεις κηλίδες. Στην ανάλυση, αναλόγως του φύλου, στους άνδρες η συχνότητα προσβολής των ονύχων είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των γυναικών. Στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών συνολικά από τους 233 άνδρες ασθενείς προσβολή ονύχων παρουσιάζουν περισσότεροι από τους μισούς (55,36%) σε αντίθεση με τις γυναίκες ασθενείς που εμφανίζουν εκδηλώσεις ονύχων περίπου 4 στις 10 (41,01%). Στο συγκεκριμένο δείγμα 129/202 ασθενείς με προσβολή ονύχων ήταν άνδρες (63,86%). Στις γυναίκες το ποσοστό αυτό ανήλθε στο 36,13% (73/202). Στις διαφορετικές εκδηλώσεις της προσβολής των ονύχων ανάμεσα στα δύο φύλα δεν υπάρχουν ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις με εξαίρεση την υπερκεράτωση η οποία σαφώς δείχνει μία προτίμηση στους άρρενες ασθενείς. Ειδικότερα από τους 129 άνδρες ασθενείς με εκδηλώσεις ονύχων, 77 παρουσιάζουν υπερκεράτωση (59,68%) σε αντίθεση με τις γυναίκες ασθενείς στις οποίες η υπερκεράτωση διαπιστώθηκε στις 20 από συνολικά 73 που παρουσίασαν εκδηλώσεις από τους όνυχες (38,11%). Αναλυτικότερα τα δεδομένα παρουσιάζονται στο πίνακα 18.

Πίνακας 18: Συχνότητα εμφάνισης και τύπος ψωρίασης στο σύνολο των ασθενών με ΨΑ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Ψωρίαση	411/411 (100%)	233/233 (100%)	178/178 (100%)
➔ Κατά πλάκας	262/411	158/233 (67,81%)	104/178 (58,42%)
➔ Σταγονοειδής	120/411	57/233 (24,46%)	63/178 (35,39%)
➔ Κερατοδερμία	26/411	15/233 (6,43%)	11/178 (6,17%)
➔ Ονυχοψωρίαση	3/411	3/233 (1,28%)	0/178 (0%)
➔ Ανάστροφη	0/411	0/233 (0%)	0/178 (0%)
➔ Ερυθροδερμική	0/411	0/233 (0%)	0/178 (0%)

Προσβολή Ονύχων	202/411 (49,15%)	129/233 (55,36%)	73/178 (41,01%)
➔ Ονυχόλυση	106/202	66/129 (51,16%)	40/73 (54,79%)
➔ Βοθρία	80/202	47/129 (36,43)	33/72 (45,20%)
➔ Υπερκερατώση	77/202	57/129 (44,18%)	20/72 (27,39%)
➔ Ελαιώδεις κηλίδες	2/202	1/129 (0,77%)	1/73 (1,36%)

1.3. Ορολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ

Στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών με ΨΑ διαπιστώθηκε θετικός ρευματοειδής παράγοντας σε 17 ασθενείς από συνολικά 411 (4,13%). Οι συγκεντρώσεις του ρευματοειδή παράγοντα κυμάνθηκαν σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (10/17) είχαν θετικό ρευματοειδή παράγοντα σε αραιώση 1/20 έως 1/80. Τα CCP βρέθηκαν θετικά επίσης σε 17 άτομα και η τιμή αυτών επίσης κυμάνθηκε σε χαμηλά επίπεδα. Τα αντιπυρηνικά αντισώματα βρέθηκαν θετικά περίπου στο 1/3 των ασθενών (124/411). Χαρακτηριστικό επίσης εύρημα είναι ότι η συγκεντρώσεις των αντιπυρηνικών αντισωμάτων στους ασθενείς της κοόρτης επίσης κυμάνθηκε σε χαμηλά επίπεδα. Οι 39/411 ασθενείς είχαν θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα σε αραιώση 1/80. Σε 54 ασθενείς η συγκέντρωση των θετικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων ήταν 1/160, 16 ασθενείς είχαν θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα σε αραιώση 1/320. Μεγαλύτερες αραιώσεις, 1/640, 1/1280, 1/2560 θετικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων, βρέθηκαν σε 15 ασθενείς, (11, 3 και 1 ασθενής αντίστοιχα). Ο τύπος του φθορισμού σε όλους τους ασθενείς ήταν λεπτός στικτός. Το C₃ κυμάνθηκε σε μία μέση τιμή (mean±SD) 151±31 και η τιμή του C₄ 44±12.

1.4. Θεραπεία των ασθενών με ΨΑ

Στο δείγμα ασθενών με ΨΑ από το κέντρο μας 331 ασθενείς (80,5%) έλαβαν θεραπεία με συνθετικά ΤτΝΦ. Στη υποανάλυση που διενεργήθηκε διαπιστώθηκε ότι 221 ασθενείς έλαβαν μόνο συνθετικά ΤτΝΦ και 110 συνδυασμό συνθετικών και βιολογικών ΤτΝΦ. Μονοθεραπεία με βιολογικό παράγοντα έλαβαν 29 ασθενείς. Από τους 221 ασθενείς που έλαβαν συνθετικά ΤτΝΦ, μονοθεραπεία με MTX, έλαβαν 161 ασθενείς, με CSP 12 ασθενείς και τέλος μονοθεραπεία με LFN 5 ασθενείς. Στη πορεία της νόσου, 43 ασθενείς έλαβαν περισσότερα από 1 ΤτΝΦ με συχνότερο τη MTX και CSP που χορηγήθηκαν σε 30 ασθενείς, MTX και LFN σε 6 ασθενείς και CSP και LFN σε 1 ασθενή. Τέλος 3 ΤτΝΦ έλαβαν 6 συνολικά ασθενείς.

Το πιο συχνά χορηγούμενο συνθετικό ΤτΝΦ είναι η MTX η οποία χορηγήθηκε σε 303 από τους 411 συνολικά ασθενείς (73,72%) με ΨΑ. Η χορήγηση της MTX μεταξύ μόνο των ασθενών που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ ανέρχεται σε 9 στους 10 ασθενείς (91,54%). CSP έλαβαν 103/411 ασθενείς (25,06%), LFN 35/411 (8,51), στεροειδή μόνο 28/411 (6,81%). Τέλος 40 από τους 411 έλαβαν περιστασιακά ΜΣΑΦ.

Η MTX είναι το συνθετικό ΤτΝΦ το οποίο έχει την μεγαλύτερη βιωσιμότητα μεταξύ των ασθενών. Η μέση διάρκεια χορήγησης του είναι 48 ± 65 μήνες. Η CSP στη συγκεκριμένη κοόρτη χορηγείται κατά μέση διάρκεια 42 ± 51 μήνες και η LFN 26 ± 37 μήνες. Τα στεροειδή χορηγήθηκαν κυρίως στις πολυαρθρικές μορφές της νόσου και για διάστημα μικρότερο του ενός μηνός. Η μέση δόση της MTX είναι $12,24\pm 2$ mg. Η μέση δόση της CSP ανήλθε στα 128 ± 50 mg ημερησίως. Η μέση δόση της LFN κυμάνθηκε στα 19 ± 2 mg ημερησίως. Τέλος η χορήγηση των στεροειδών χαρακτηρίστηκε από χαμηλές δόσεις μικρότερες των 10 mg prednisolone.

Η MTX διακόπηκε στο 17,16% των ασθενών που την έλαβαν (σε 52 από τους 303 ασθενείς) λόγω παρενεργειών. Η συχνότερη αιτία διακοπής της MTX ήταν η ηπατική δυσπραγία με αύξηση των τρανσαμινασών (17/303), γαστρεντερικές διαταραχές παρουσίασαν 9 ασθενείς και τέλος 27 ασθενείς διέκοψαν λόγω άλλων σπανιότερων παρενεργειών όπως έλκη στοματικής κοιλότητας, τριχόπτωση, αδυναμία καταβολή κ.α..

Την CSP διέκοψε λόγω παρενεργειών περίπου 1 στους 3 (35,92%). Η κυριότερη αιτία διακοπής ήταν η εκτροπή νεφρικής λειτουργίας η οποία παρουσιάστηκε σε 11 από τους 103 ασθενείς που έλαβαν το σκεύασμα. Δεύτερη σε συχνότητα αιτία διακοπής του φαρμάκου ήταν η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία παρουσιάστηκε σε 9 ασθενείς. Σε 6 ασθενείς διακόπηκε λόγω αναποτελεσματικότητας. Τέλος σε 11 από τους 103 ασθενείς διακόπηκε λόγω άλλων σπανιότερων παρενεργειών όπως υπερτριχώση, υπερτροφία ούλων, γαστρεντερικές διαταραχές κ.α..

Η LFN παρουσίασε υψηλά ποσοστά διακοπής λόγω παρενεργειών, παρόμοια με αυτά της CSP. Περίπου 1 στους 3 ασθενείς (31,42%) που χορηγήθηκε η αγωγή διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Από τους 411 ασθενείς με ΨΑ, 139 ασθενείς ήταν υπό αγωγή με βιολογικό παράγοντα, ποσοστό 33,81%. Όπως προαναφέρθηκε συνδυαστική θεραπεία με συνθετικά και βιολογικά ΤτΝΦ έλαβαν 110 ασθενείς και 29 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με βιολογικό ΤτΝΦ.

Το infliximab το έλαβαν 83 ασθενείς από τους 139 που έλαβαν βιολογική θεραπεία (59,71%). Η μέση διάρκεια παραμονής στο φάρμακο ήταν 52 ± 45 μήνες. Το σκεύασμα διακόπηκε σε 30 ασθενείς (36,14%) εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συχνότερη αιτία ήταν οι αλλεργικές αντιδράσεις τις οποίες παρουσίασαν πάνω από τους μισούς ασθενείς (17/30). Η δευτεροπαθής αστοχία του φαρμάκου ήταν η δεύτερη σε συχνότητα αιτία (5/83). Επίσης σημαντική αιτία διακοπής ήταν και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (3/30).

Το etanercept στη συγκεκριμένη κοόρτη το έλαβαν 48 ασθενείς (34,5%) από τους συνολικά 139 που έλαβαν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Η μέση διάρκεια θεραπείας στους ασθενείς υπό

εταρνεσέπτη ήταν 36±32 μήνες. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου ανήλθε στο 10,41%. Οι αιτίες διακοπής του φαρμάκου κατά κύριο λόγο οι αλλεργικές αντιδράσεις και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αλλά και η μη ανταπόκριση των ασθενών.

Ανταλιμουμάμπη έλαβαν 28 ασθενείς (20,14%) εκ των οποίων η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Οι αιτίες διακοπής ήταν ένας λόγω αναποτελεσματικότητας και ο 2^{ος} λόγω αλλεργικής αντίδρασης. Η μέση διάρκεια θεραπείας με adalimumab ήταν 17±25 μήνες. Γκολιμουμάμπη έλαβαν συνολικά 8 ασθενείς με μέση διάρκεια αγωγής 8±11 μήνες εκ των οποίων για το διάστημα παρακολούθησης δεν είχαμε διακοπή του φαρμάκου. Όλα τα χαρακτηριστικά που αφορούν τη θεραπεία των ασθενών αλλά και τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής εμφανίζονται στους πίνακες 19,20.

Πίνακας 19: Δοσολογία & διάρκεια λήψης φαρμακευτικής αγωγής στο σύνολο των ασθενών με ΨΑ

ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΑΡΙΘ. ΑΣΘΕΝΩΝ	ΔΟΣΗ (mg)	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΛΗΨΗΣ (Μήνες)	ΔΙΑΚΟΠΗ
Συνθετικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα				
MTX	303/411(73,72%)	12,24±2	48±65	52/303
CSP	103/411(25,06%)	128±50	42±51	37/103
LFN	35/411(8,51%)	19±2	26±37	11/35
Βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα				
Infliximab	83/411(20,19%)	5mg/Kg BΣ/2 months	52±45	30/83
Etarnecept	48/411(11,67%)	50mg/wk	36±32	5/48
Adalimumab	28/411 (6,81%)	40mg/2 wks	17±25	2/28
Golimumab	8/411(1,94%)	50mg/month	8±11	0
Άλλες θεραπείες				
Στεροειδή	28/411(6,81%)	<10	<1	NA
ΜΣΑΦ	40/411(9,73%)	NA	NA	NA

Πίνακας 20: Αιτίες διακοπής φαρμακευτικής αγωγής στο σύνολο των ασθενών με ΨΑ

ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΑΙΤΙΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ	ΑΡΙΘΜ ΑΣΘΕΝΩΝ
Συνθετικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα		
Methotrexate	Τρανσαμινασαιμία	17/303
	Γαστρεντερικές διαταραχές	9/303
	Αλλεργία	1/303
	Έλκη στόματος	1/303
	Αναποτελεσματικότητα	0/303
	Άλλη	24/303

Cyclosporine	Εκτροπή Νεφρικής λειτουργίας	11/103
	Αρτηριακή Υπέρταση	9/103
	Αναποτελεσματικότητα	6/103
	Υπερτρίχωση	1/103
	Αλλεργία	0/103
	Άλλη	9/103
Leflunomide	Γαστρεντερικές διαταραχές	4/35
	Τρανσαμινασαιμία	2/35
	Αλλεργία	1/35
	Αναποτελεσματικότητα	0/35
	Απώλεια βάρους	0/35
	Άλλη	4/35
Βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα		
Infliximab	Αλλεργία	17/83
	Αναποτελεσματικότητα	5/83
	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	3/83
	Νεοπλασία	1/83
	Άλλη	4/83
	Etanercept	Αναποτελεσματικότητα
Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις		2/48
Αλλεργία		1/48
Νεοπλασία		0/48
Άλλη		0/48
Adalimumab	Αναποτελεσματικότητα	1/28
	Αλλεργία	1/28
	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	0/28
	Νεοπλασία	0/28
	Άλλη	0/28
Golimumab	Αναποτελεσματικότητα	0/8
	Αλλεργία	0/8
	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	0/8
	Νεοπλασία	0/8
	Άλλη	0/8

2. Επιδημιολογικά δεδομένα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση

Από τους συνολικά 411 ασθενείς διαγνωσμένους με ΨΑ που καταγράφηκαν στη ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων 254 ασθενείς παρακολουθούταν τακτικά και υπάρχουν πλήρη στοιχεία για την περαιτέρω μελέτη και επεξεργασία των δεδομένων. Το δείγμα περιλαμβάνει 137 άνδρες ασθενείς με μέση ηλικία 56,12±14,62 έτη και μέσο BMI 27,8±5,12. Η μέση ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης είναι 35,61±15 έτη και της ΨΑ τα 42,86±14,40 έτη με το μεσοδιάστημα ανάμεσα στη ψωρίαση και τη ΨΑ τα 7,35±8,68 έτη. Οι γυναίκες στο δείγμα των ασθενών αποτελούσαν το 46% (117/254) με μέση ηλικία τα 56,11±14,70 και μέσο BMI 27,9±5,14. Η μέση ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης και της ΨΑ είναι τα 36,12±15,65 και τα 42,27±13,21 έτη

αντίστοιχα. Όπως προκύπτει στις γυναίκες και στην ανάλυση της συγκεκριμένης ομάδας το μεσοδιάστημα μεταξύ της ψωρίασης και της ΨΑ φαίνεται μικρότερο σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς και κυμαίνεται στα $5,97 \pm 8,40$ έτη αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι η στατιστικά σημαντική διαφορά που διαπιστώθηκε στη κόρτη συνολικά στην υποομάδα που υποβλήθηκε σε περαιτέρω ανάλυση χάθηκε. Τα υπόλοιπα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεν διαφοροποιούνται μεταξύ των ανδρών και των γυναικών αλλά και δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του δείγματος όλων των ασθενών. Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών απεικονίζονται στο πίνακα 21.

Πίνακας 21: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ομάδας ανάλυσης των 254 ασθενών με ΨΑ

Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά	Σύνολο ασθενών	Άνδρες	Γυναίκες
Αριθμός Ασθενών (%)	254 (100)	137 (100)	117 (100)
Διάρκεια Παρακολούθησης (Μήνες)	$81,21 \pm 75,37$	$70,02 \pm 59,14$	$94,04 \pm 89$
Διάρκεια Νόσου (Μήνες)	$171,64 \pm 108,41$	$148,29 \pm 86,60$	$198,97 \pm 124,27$
Φύλο: Άρρεν/Θήλυ (%)	137 (54)/117 (46)	na	Na
Μέση Ηλικία Ασθενών (έτη)	$56,11 \pm 14,64$	$56,12 \pm 14,62$	$56,11 \pm 14,70$
Μέσο Βάρος Ασθενών (Kg)	$79,42 \pm 15,15$	$83,81 \pm 12,67$	$74,20 \pm 16,23$
Μέσο Ύψος Ασθενών (cm)	$169,42 \pm 9,24$	$175,12 \pm 6,67$	$161,88 \pm 6,29$
Μέσο BMI Ασθενών	$27,86 \pm 5,12$	$27,8 \pm 5,12$	$27,9 \pm 5,14$
Μέση Ηλικία Εμφάνισης Ψωρίασης	$35,84 \pm 15,27$	$35,61 \pm 15$	$36,12 \pm 15,65$
Μέση Ηλικία Εμφάνισης "ΨΑ"	$42,59 \pm 13,97$	$42,86 \pm 14,40$	$42,27 \pm 13,21$
Μέσο Μεσοδιάστημα Ψωρίασης & ΨΑ (Έτη/Μήνες)	$6,71 \pm 8,56/80,55 \pm 102,74$	$7,35 \pm 8,68/88,20 \pm 104,17$	$5,97 \pm 8,40/71,59 \pm 100,74$

2.1. Κλινικές εκδηλώσεις

2.1.1. Αρθρικές εκδηλώσεις

Στο συγκεκριμένο δείγμα των 254 ασθενών ο προεξέχον κλινικός φαινότυπος είναι η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα η οποία εμφανίστηκε στο 39,40% του δείγματος των ασθενών (100/254). Δεύτερος σε συχνότητα φαινότυπος είναι η συμμετρική πολυαρθρίτιδα η οποία εμφανίστηκε σε 65/254 ασθενείς (25,6%). Η εμφάνιση της ΨΑ μόνο με ενθεσίτιδα ή δακτυλίτιδα καταγράφηκε σε 12/254 ασθενείς και αρθρίτιδα άπω ΦΦ αρθρώσεων διαπιστώθηκε στο 2,80% (12/254). Μόνο αξονική προσβολή ως κλινική εικόνα ψωριασικής σπονδυλίτιδας διαπιστώθηκε σε 18/254 ασθενείς (7,10%). Συνδυασμός προσβολής του αξονικού σκελετού και των περιφερικών αρθρώσεων καταγράφηκε στο 20,50% των ασθενών (52/254). Ο διαχωρισμός ως προς το φύλο ανέδειξε μία σαφή υπεροχή του κλινικού φαινότυπου της αξονική σπονδυλίτιδας στους άνδρες ασθενείς. Συνολικά από τους 18

ασθενείς οι 17 ήταν άνδρες και 1 γυναίκα. Επίσης η συμμετρική πολυαρθρίτιδα φαίνεται να είναι συχνότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες με ποσοστά που κυμαίνονται στο 21,16% και 30,76% αντίστοιχα. Αναλυτικότερα τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο πίνακα 22.

Πίνακας 22: Κλινικός φαινότυπος των ασθενών με ΨΑ στην ομάδα ανάλυσης

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα (%)	100/254 (39,40)	50/137 (36,49)	40/117 (34,18)
Συμμετρική πολυαρθρίτιδα (%)	65/254 (25,60)	29/137 (21,16)	36/117 (30,76)
Αρθρίτιδα άπω ΦΦ (%)	7/254 (2,80)	7/137 (5,10)	4/117(3,41)
Αξονική και περιφερική προσβολή (%)	52/254(20,50)	28/137 (20,43)	24/117 (20,43)
Αξονική προσβολή(%)	18/254 (7,10)	17/137(12,40)	1/117(0,8)
Ενθεσίτιδα/δακτυλίτιδα (%)	12/254 (4,70)	6/137 (4,37)	6/117 (5,12)
Πυρωτική αρθρίτιδα (%)	0/254 (0)	0/137 (0)	0/117 (0)

2.1.2. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Στο δείγμα των 254 ασθενών **δακτυλίτιδα** παρουσιάστηκε σε 62 ασθενείς (24,40%) εκ των οποίων στην έναρξη της νόσου σε 29 από τους συνολικά 62 ασθενείς, στη πορεία της νόσου σε 19 ασθενείς και τέλος 14 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπιάζουσα δακτυλίτιδα. Από τους συνολικά 62 ασθενείς που παρουσίασαν δακτυλίτιδα τα 2/3 ήταν άντρες. Ειδικότερα από του 62 ασθενείς με δακτυλίτιδα οι 41 ασθενείς ήταν άνδρες και οι 21 γυναίκες.

Η **ενθεσίτιδα** εμφανίστηκε με μικρότερη συχνότητα σε σχέση με τη δακτυλίτιδα, 33 ασθενείς συνολικά (10,22%) εμφάνισαν την εκδήλωση. Περισσότεροι από τους μισούς εμφάνισαν ενθεσίτιδα στην πορεία της νόσου. Ειδικότερα 19 από τους 33 ασθενείς (57,57%) εμφάνισαν την εκδήλωση στη πορεία της νόσου, 8 ασθενείς στην έναρξη και σε 6 ασθενείς είχε υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Στη μελέτη αναλόγως του φύλου η ενθεσίτιδα παρουσιάστηκε σε 19 γυναίκες και 14 άνδρες ασθενείς. Στις γυναίκες η ενθεσίτιδα σαφώς εμφανίζεται σε περισσότερους ασθενείς στη πορεία της νόσου ενώ στους άνδρες δεν υπάρχει τέτοια υπεροχή. Αναλυτικότερα τα δεδομένα παρουσιάζονται στο πίνακα 23.

Πίνακας 23: Συχνότητα εμφάνισης ενθεσίτιδας & δακτυλίτιδας στην ομάδα ανάλυσης των ασθενών με ΨΑ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Δακτυλίτιδα	62/254 (24,40)	41/137 (29,92)	21/117 (17,94)
➔ Στην έναρξη	29/62 (46,77)	20/41 (48,78)	9/21 (42,85)
➔ Στην Πορεία	19/62 (30,64)	13/41 (31,70)	6/21 (28,57)
➔ Υποτροπιάζουσα	14/62 (22,58)	8/41 (19,51)	6/21 (28,57)

Ενθεσίτιδα	33/254 (10,22%)	14/137 (9,01%)	19/117 (16,23)
➔ Στην έναρξη	8/33 (24,24)	5/14 (35,71)	3/19 (15,78)
➔ Στην πορεία	19/33 (57,57)	5/14 (35,71)	14/19 (73,68)
➔ Υποτροπιάζουσα	6/33 (18,18)	4/14 (25,57)	2/19 (10,52)

Από τις υπόλοιπες εξωαρθρικές εκδηλώσεις η **προσβολή των οφθαλμών** ήταν η πιο συχνή εκδήλωση και διαπιστώθηκε σε 14 από τους 254 ασθενείς (5,51%). Ένας ασθενής διαγνώσθηκε με ιρίτιδα, 5 ασθενείς με ραγοειδίτιδα και 8 ασθενείς με επιπεφυκίτιδα. Η προσβολή του οφθαλμού παρουσιάζεται με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα με ποσοστά 5,83% και 5,12%, αντίστοιχα στους άνδρες και στις γυναίκες.

Η **προσβολή του ουροποιητικού** εμφανίζεται σπάνια με ποσοστό παθολογικών εκδηλώσεων από το ουροποιητικό 2,7% των ασθενών (7/254). Ένας ασθενής εμφάνισε επί μακρόν μικροσκοπική αιματουρία, 2 ασθενείς διαγνώσθηκαν μετά από βιοψία με IgA νεφροπάθεια και τέλος 4 ασθενείς παρουσίασαν άλλες εκδηλώσεις από το ουροποιογεννητικό σύστημα όπως προστατίτιδα, υποτροπιάζουσα λοίμωξη ουροποιητικού κ.α. Η προσβολή του ουροποιητικού συστήματος διαπιστώθηκε μόνο σε άνδρες ασθενείς καμία γυναίκα δεν παρουσίασε συμπτωματολογία.

Η **προσβολή του πεπτικού συστήματος**, επίσης σπάνια εξωαρθρική εκδήλωση, εμφανίστηκε στο 1,57% των ασθενών (4/254). Στη συγκεκριμένη κοόρτη όλες οι εκδηλώσεις του πεπτικού αφορούσαν γυναίκες. Ειδικότερα διαπιστώθηκαν μετά από ενδοσκόπηση και βιοψία του πεπτικού, 1 ασθενής με νόσο Crohn και 3 με μη ειδική κολίτιδα. Τέλος σε 7 ασθενείς διαπιστώθηκε παθολογία από το **αναπνευστικό σύστημα** εκ των οποίων οι 6 άνδρες και μία γυναίκα ασθενής. Στο σύνολο των 7 ασθενών διαπιστώθηκε πνευμονική ίνωση. Αναλυτικά οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου παρουσιάζονται στο πίνακα 24.

Πίνακας 24: Συχνότητα εμφάνισης εξωαρθρικών εκδηλώσεων στην ομάδα ανάλυσης των ασθενών με ΨΑ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Προσβολή οφθαλμού	14/254 (5,51)	8/137 (5,83)	6/117 (5,12)
➔ Ιρίτιδα	1/14 (7,14)	1/8 (12,5)	0/6 (0)
➔ Ραγοειδίτιδα	5/14 (35,71)	2/8 (25)	3/6 (50)
➔ Επιπεφυκίτιδα	8/14 (57,14)	5/8 (62,5)	3/6 (50)
Προσβολή ουροποιητικού	7/254 (2,7)	7/137 (5,10)	0/117 (0)
➔ Μικρ. Αιματουρία	1/7 (14,28)	1/7 (14,28)	0/0 (0)
➔ IgA νεφροπάθεια	2/7 (28,57)	2/7 (28,57)	0/0 (0)
➔ Άλλο	4/7 (57,14)	4/7 (57,14)	0/0 (0)

Προσβολή πεπτικού	4/254 (1,57)	0/137 (0)	4/117 (3,41)
➔ Ελκώδης κολίτιδα	0/4 (0)	0/0 (0)	0/4 (0)
➔ Νόσος Crohn	1/4 (25)	0/0 (0)	1/4 (25)
➔ Μη ειδική κολίτιδα	3/4 (75)	0/0 (0)	3/4 (75)
Προσβολή αναπνευστικού	7/254 (2,75)	6/137 (4,37)	1/117 (0,85)
➔ Ίνωση	7/7 (100)	6/7 (85,71)	1/7 (14,28)

2.1.3. Δερματικές εκδηλώσεις

Στο σύνολο των 254 ασθενών τεκμηριώθηκε ψωρίαση. Η πιο συχνή μορφή ψωρίασης είναι η ψωρίαση κατά πλάκας η οποία διαγνώστηκε σε 164 ασθενείς (64,56%). Δεύτερη σε συχνότητα μορφή εμφάνισης είναι η σταγονοειδής ψωρίαση η οποία διαπιστώθηκε σε 73/254 ασθενείς (28,74%). Η κερατοδερμία διαπιστώθηκε σε 15 ασθενείς και τέλος σε 2 ασθενείς ονυχοψωρίαση. Ο διαχωρισμός της κοόρτης με βάση το φύλο δεν έδειξε διαφοροποιήσεις στη συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων τύπων ψωρίασης. Η ψωρίαση προηγήθηκε της αρθρίτιδας σε ποσοστό 70% (177/254). Σε 26 ασθενείς (10,23%) η αρθρίτιδα προηγήθηκε της ψωρίασης, στους 15 ασθενείς το διάστημα αυτό ήταν μικρότερο του ενός έτους και στους υπόλοιπους 11 μεγαλύτερο του ενός έτους, με το διάστημα αυτό να κυμαίνεται από 2 χρόνια τις περισσότερες φορές έως και 9 χρόνια που διαπιστώθηκε σε 1 ασθενή.

Η προσβολή των ονύχων καταγράφηκε περίπου στους μισούς ασθενείς (135/254). Η πιο συχνή αλλοίωση που διαπιστώθηκε ήταν οι ονυχολύσεις (51,85%). Δεύτερη σε συχνότητα αλλοίωση ήταν τα βοθρία (56/135) σε ποσοστό 41,48% και τρίτη η υπερκεράτωση η οποία διαπιστώθηκε σε 54 ασθενείς συνολικά. Στην ανάλυση με βάση το φύλο δεν υπήρχαν ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών. Αναλυτικότερα τα δεδομένα παρουσιάζονται στο πίνακα 25.

Πίνακας 25: Συχνότητα εμφάνισης και τύπος ψωρίασης στην ομάδα ανάλυσης των ασθενών με ΨΑ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΟΛΟΙ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
Ψωρίαση	254/254 (100)	137/137 (100)	117/117 (100)
➔ Κατά πλάκας	164/254(64,56)	94/137 (68,61)	70/117 (59,82)
➔ Σταγονοειδής	73/254(28,74)	34/137 (24,81)	39/117 (33,33)
➔ Κερατοδερμία	15/254(5,90)	7/137 (5,10)	8/117 (6,83)
➔ Ονυχοψωρίαση	2/254(0,78)	2/137 (1,45)	0/117 (0)
➔ Ανάστροφη	0/254(0)	0/137 (0)	0/117 (0)
➔ Ερυθροδερμική	0/254(0)	0/137 (0)	0/117 (0)

Προσβολή Ονύχων	135/254 (53,14)	81/137 (59,12)	54/117 (46,15)
➔ Ονυχόλυση	70/135 (51,85)	39/81 (48,14)	31/54 (57,40)
➔ Βοθρία	56/135 (41,48)	31/81 (38,27)	25/54 (46,29)
➔ Υπερκεράτωση	54/135 (40)	40/81 (49,38)	14/54 (25,92)
➔ Ελαιώδεις κηλίδες	0/135 (0)	0/81 (0)	0/54 (0)

2.2. Ορολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών της κοότης

Θετικό ΡΠ είχαν 11 από τους 254 ασθενείς με ψωρίαση, ποσοστό 4,33%. Ο ΡΠ στους ασθενείς βρισκόταν κατά κύριο λόγο θετικός σε μικρές αραιώσεις. Ειδικότερα σε 3 ασθενείς ήταν θετικός σε αραιώση 1/20, σε 1 ασθενή σε αραιώση 1/40, 1/80 σε 3 ασθενείς και τέλος σε αραιώση 1/320 και 1/640 σε 4 ασθενείς. Τα CCP αντισώματα βρέθηκαν θετικά σε 15 ασθενείς με ΨΑ. Τέλος η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων στους ασθενείς με ΨΑ καταγράφηκε σε 80 ασθενείς. Σε 24 ασθενείς σε αραιώση 1/80 και 32 ασθενείς 1/160, συγκεντρώσεις που στη κλινική πράξη θεωρούνται ως «φυσιολογικά όρια-cutoff». Διαπιστώθηκαν σε 13 ασθενείς θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα σε συγκέντρωση 1/320, σε 8 ασθενείς 1/640, 2 ασθενείς 1/1280 και 1 ασθενείς παρουσίασε συγκέντρωση αντιπυρηνικών 1/2560. Η μέση τιμή του C₃ κυμάνθηκε στα 147±44 και του C₄ 31±12.

2.3. Θεραπεία των ασθενών με ΨΑ

Από του συνολικά 254 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περαιτέρω ανάλυση, 234 ασθενείς (92,12%) έλαβαν συνθετικά ΤτΝΦ, συνδυασμό με συνθετικό και βιολογικό DMARD έλαβαν συνολικά 102 ασθενείς (40,15%), 19 ασθενείς (7,48%) έλαβαν μονοθεραπεία με βιολογικό DMARD και τέλος 133 ασθενείς (52,36%) έλαβαν μόνο συνθετικά ΤτΝΦ. Στο συγκεκριμένο δείγμα 75 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 2 DMARD και ειδικότερα MTX και CSP, 22 ασθενείς MTX και LFN, 16 ασθενείς CSP και LFN ενώ 3 ΤτΝΦ έλαβαν 12 ασθενείς (LFN,MTX,CSP).

MTX έλαβαν 217 ασθενείς από τους συνολικά 254, η μέση διάρκεια θεραπείας των ασθενών ήταν 48±65 μήνες με μέση δόση χορήγησης του φαρμάκου 12±2 mg. MTX ως μονοθεραπεία έλαβαν 86 ασθενείς από τους 217 που τους χορηγήθηκε (39,63%), σε συνδυασμό με βιολογικό DMARD την έλαβαν 46 ασθενείς (21,19%). Από τους 217 που έλαβαν MTX 49 ασθενείς αναγκάστηκαν να διακόψουν τη θεραπεία λόγω παρενεργειών του φαρμάκου (22,58%). Η συχνότερη παρενέργεια ήταν η αύξηση των τρανσαμινασών η οποία διαπιστώθηκε σε 16 ασθενείς. Δεύτερη σε συχνότητα αιτία διακοπής ήταν οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις, 2 ασθενείς παρουσίασαν αλλεργία ενώ σε 23 ασθενείς διαπιστώθηκαν άλλες παρενέργειες όπως αιματολογικές διαταραχές, τριχόπτωση άφθες κ.α..

CSP έλαβαν συνολικά 94 από τους 254 ασθενείς (37%). Η μέση διάρκεια χορήγησης του σκευάσματος ήταν 42±51 μήνες με μέση ημερήσια δόση 129±51mg. Εννέα ασθενείς έλαβαν ως

μονοθεραπεία τη CSP. Από τους 94 ασθενείς που έλαβαν CSP 37 ασθενείς (39,36%) διέκοψαν την λήψη του φαρμάκου λόγω παρενεργειών. Η συχνότερη παρενέργεια ήταν η εκτροπή νεφρικής λειτουργίας, η οποία διαπιστώθηκε σε 11 ασθενείς, δεύτερη σε συχνότητα ήταν η αρτηριακή υπέρταση που παρουσιάστηκε σε 9 ασθενείς ενώ καταγράφονται και άλλες σπανιότερες αιτίες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι 6 ασθενείς διέκοψαν την θεραπεία λόγω αναποτελεσματικότητας.

LFN έλαβαν συνολικά 29 ασθενείς (11,41%) και από αυτούς μόνο 3 ασθενείς ως μονοθεραπεία. Η μέση διάρκεια παραμονής στη φαρμακευτική αγωγή ήταν 26 ± 37 μήνες και μέση ημερήσια δοσολογία του φαρμάκου 19 ± 2 mg. Συνολικά 11 ασθενείς υπό LFN διέκοψαν την αγωγή λόγω παρενεργειών 4 από αυτούς λόγω γαστρεντερικών διαταραχών, 2 ασθενείς λόγω αύξησης των τρανσαμινασών και οι υπόλοιποι λόγω άλλων αιτιών μεταξύ των οποίων απώλειας βάρους κ.α..

Infliximab έλαβαν 80 από τους 254 ασθενείς (31,49%) η μέση διάρκεια παραμονής στο φάρμακο ήταν 52 ± 41 μήνες. Από τους 80 ασθενείς που έλαβαν ινφλιξιμάμπη 29 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω παρενεργειών (36,25%). Η συχνότερη παρενέργεια του φαρμάκου ήταν οι αλλεργίες που παρουσιάστηκαν σε 16 ασθενείς. Σε 5 ασθενείς διακόπηκε λόγω αναποτελεσματικότητας, 2 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω υποτροπιάζουσών λοιμώξεων. Τέλος σε 1 ασθενή διακόπηκε η αγωγή λόγω εμφάνισης νεοπλασίας και σε 4 λόγω άλλων αιτιών.

Η εταρνεσέπτη χορηγήθηκε σε 42 ασθενείς (16,53%) στο σύνηθες δοσολογικό σχήμα με μέση διάρκεια χορήγησης 36 ± 32 μήνες. Η εταρνεσέπτη παρουσιάζει τα μικρότερα ποσοστά διακοπής του φαρμάκου. Συνολικά 5 ασθενείς αναγκάστηκαν να διακόψουν την αγωγή, οι 2 λόγω αναποτελεσματικότητας, 1 λόγω αλλεργίας και 2 για άλλες αιτίες. Η ανταλιμουμάμπη χορηγήθηκε σε 22 από τους 254 ασθενείς (8,66%) με μέση διάρκεια χορήγησης 18 ± 25 από αυτούς 2 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία, ο 1^{ος} λόγω αναποτελεσματικότητας και ο 2^{ος} λόγω εμφάνισης νεοπλασίας. Τέλος Golimumab έλαβαν 5 ασθενείς (1,96%) με μέση διάρκεια αγωγής 8 ± 11 μήνες χωρίς ακόμη να έχουν καταγραφεί παρενέργειες ή άλλες αιτίες διακοπής της θεραπείας. Τα στοιχεία παρουσιάζονται αναλυτικότερα στους πίνακες 26,27.

Πίνακας 26: Δοσολογία & διάρκεια λήψης φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα ανάλυσης των ασθενών με ΨΑ

ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΑΡΙΘ. ΑΣΘΕΝΩΝ	ΔΟΣΗ(mg)	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΛΗΨΗΣ(Μ)	ΔΙΑΚΟΠΗ
Συνθετικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα				
MTX	217/254(85,43)	12,2±2	48±65	49/217 (22,58)
CSP	94/254(37,00)	129±51	42±51	37/94 (39,36)
LFN	29/254(11,41)	19±2	26±37	11/29 (37,93)

Βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα				
Infliximab	80/254(31,49)	5mg/Kg ΒΣ/2 months	52±45	29/80(36,25)
Etanercept	42/254(16,53)	50mg/wk	36±32	5/42 (11,90)
Adalimumab	22/254 (8,66)	40mg/2 wks	18±25	2/22 (9,09)
Golimumab	5/254 (1,96)	50mg/month	8±11	0 (0)
Άλλες θεραπείες				
Στεροειδή	18/254(7,08)	<10	<1	NA
ΜΣΑΦ	20/254(7,87)	NA	NA	NA

Πίνακας 27: Αιτίες διακοπής φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα ανάλυσης των ασθενών με ΨΑ

ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΑΙΤΙΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ	ΑΡΙΘΜ ΑΣΘΕΝΩΝ
Συνθετικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα		
Methotrexate	Τρανσαμινασαιμία	16/254
	Γαστρεντερικές διαταραχές	8/254
	Αλλεργία	2/254
	Έλκη στόματος	1/254
	Αναποτελεσματικότητα	0/254
	Άλλη	23/254
Cyclosporine	Εκτροπή Νεφρικής λειτουργίας	11/94
	Αρτηριακή Υπέρταση	9/94
	Αναποτελεσματικότητα	6/94
	Υπερτρίχωση	1/94
	Αλλεργία	0/94
	Άλλη	10/94
Leflunomide	Γαστρεντερικές διαταραχές	4/29
	Τρανσαμινασαιμία	2/29
	Αλλεργία	1/29
	Αναποτελεσματικότητα	0/29
	Απώλεια βάρους	0/29
	Άλλη	4/29
Βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα		
Infliximab	Αλλεργία	16/80
	Αναποτελεσματικότητα	5/80
	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	2/80
	Νεοπλασία	1/80
	Άλλη	5/80
Etanercept	Αναποτελεσματικότητα	2/42
	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	1/42
	Αλλεργία	1/42
	Νεοπλασία	0/42
	Άλλη	1/42

Adalimumab	Αναποτελεσματικότητα	1/22
	Αλλεργία	1/22
	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	0/22
	Νεοπλασία	0/22
	Άλλη	0/22
Golimumab	Αναποτελεσματικότητα	0/0
	Αλλεργία	0/0
	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις	0/0
	Νεοπλασία	0/0
	Άλλη	0/0

3. Ενεργότητα νόσου

Όπως ήδη έχει προαναφερθεί μελετήθηκε η ενεργότητα νόσου και η πιθανή συσχέτιση της με το φύλο, τη διάρκεια νόσου και την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο κάθε ασθενής. Επίσης σταθμίστηκε το αποτέλεσμα στην ενεργότητα νόσου με το κάπνισμα αλλά και το BMI του ασθενούς. Η ενεργότητα νόσου εκτιμήθηκε με βάση τους δείκτες PASI, DAS 28-CRP, DAS 28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ και VAS σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία και ειδικότερα πριν την έναρξη της θεραπείας (baseline) στους 3 μήνες, 6 μήνες, 1 χρόνο και τέλος 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας απεικονίζονται στο πίνακα 28.

Πίνακας 28: Χαρακτηριστικά των ασθενών της ομάδας ανάλυσης με βάση το κλινικό φαινότυπο της νόσου

Κλινικός Φαινότυπος	Χαρακτηριστικά	Αριθμός ασθενών	%	
Φύλο	Ανδρες	137	53,90%	
	Γυναίκες	117	46,10%	
Θεραπεία	B-DMARDs	19	7,50%	
	C-DMARDs	133	52,40%	
	C/B - DMARDs	102	40,20%	
	σαν PA	65	25,60%	
Όλοι οι ασθενείς	Ασύμμετρη Ολιγοαρθρίτιδα	100	39,40%	
	Μορφή ΨΑ	Αρθρίτιδα Άπω ΦΦ	7	2,80%
		Αξονική Προσβ.& Περιφ. Αρθρώσεις	52	20,50%
		Αξονική Προσβολή	18	7,10%
		Ενθεσίτιδα / Δακτυλίτιδα	12	4,70%

Αξονική προσβολή	Φύλο	Άνδρες	45	64,30%
		Γυναίκες	25	35,70%
	Θεραπεία	B-DMARDs	14	20,00%
		C-DMARDs	17	24,30%
	Μορφή ΨΑ	C/B - DMARDs	39	55,70%
		Αξονική Προσβ.& Περιφ. Αρθρώσεις	52	74,30%
		Αξονική Προσβολή	18	25,70%
Περιφερική προσβολή	Φύλο	Άνδρες	92	50,00%
		Γυναίκες	92	50,00%
	Θεραπεία	B-DMARDs	5	2,70%
		C-DMARDs	116	63,00%
		C/B - DMARDs	63	34,20%
	Μορφή ΨΑ	σαν PA	65	35,30%
		Ασύμμετρη Ολιγοαρθρίτιδα	100	54,30%
		Αρθρίτιδα Άπω ΦΦ	7	3,80%
		Ενθεσίτιδα / Δακτυλίτιδα	12	6,50%

3.1. Ο δείκτης PASI στην ομάδα ανάλυσης

Στο δείκτη PASI παρατηρείται συνολικά στην ομάδα των ασθενών στη πορεία του χρόνου μία σταδιακή μείωση του. Η μέση τιμή του δείκτη στα διάφορα χρονικά σημεία παρουσιάζονται στο πίνακα 29.

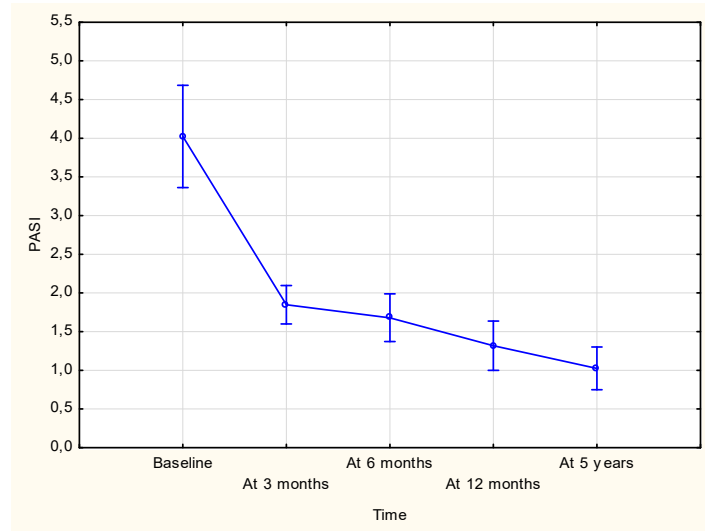
Πίνακας 29: Οι τιμές του δείκτη PASI στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	PASI		P value
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	4,02362	5,34455	
3 μήνες	1,84793	1,96264	<0,001
6 μήνες	1,67992	2,47254	0,994
1 χρόνο	1,31837	2,53470	0,785
5 χρόνια	1,02517	1,67128	0,956

Με βάση τη πορεία του δείκτη στατιστικά σημαντική μείωση του PASI διαπιστώνεται μεταξύ του baseline και των 3 μηνών ($4,023\pm 5,344 - 1,8479\pm 1,962, p<0,001$). Στη περαιτέρω πορεία ο δείκτης συνεχίζει την πτωτική πορεία χωρίς όμως να δείχνει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$). Το αποτέλεσμα της μείωσης του PASI στους πρώτους 3 μήνες στο σύνολο των ασθενών στη πορεία του

χρόνου ισχύει για τους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ και συνδυαστική θεραπεία ανεξαρτήτως φύλου αλλά δεν ισχύει για αυτούς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ. Η πορεία του δείκτη PASI φαίνεται στο γράφημα 2.

Γράφημα 2: Η πορεία του δείκτη PASI σα 5 έτη παρακολούθησης



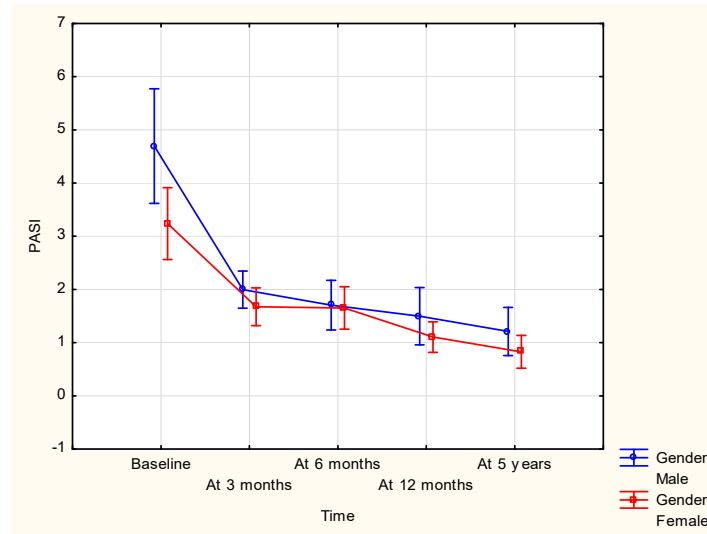
Η συσχέτιση της ενεργότητας με το φύλο όπως αυτή αποτυπώνεται μέσω του δείκτη PASI έδειξε ότι οι άνδρες ξεκινάνε με στατιστικά σημαντική διαφορά στο PASI score ($p=0,003$) συνεπώς με πιο βαριά ψωρίαση σε σχέση με τις γυναίκες η διαφορά αυτή εξαλείφεται με την έναρξη της θεραπείας ήδη από τους πρώτους 3 μήνες αλλά και σε όλα τα χρονικά σημεία που ελέγχθηκαν ($p>0,05$). Στον πίνακα 30 απεικονίζονται οι μέσες τιμές του δείκτη και οι διαφορές τους.

Πίνακας 30: Οι τιμές του δείκτη PASI αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Φύλο	PASI		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	Άνδρες	4,69489	6,36661	0,003064
	Γυναίκες	3,23761	3,69080	
3 μήνες	Άνδρες	1,99615	2,00995	0,999828
	Γυναίκες	1,67589	1,90070	
6 μήνες	Άνδρες	1,70451	2,71943	1,000000
	Γυναίκες	1,65172	2,16652	
1 χρόνο	Άνδρες	1,49774	3,13331	0,998389
	Γυναίκες	1,10536	1,53733	
5 χρόνια	Άνδρες	1,20946	1,95302	0,999934
	Γυναίκες	1,01081	1,55136	

Στο γράφημα 3 επίσης απεικονίζεται η πορεία του δείκτη PASI στο χρόνο και η έλλειψη στατιστικώς σημαντικών αποτελεσμάτων με τους ασθενείς χωρισμένους ανάλογα με το φύλο.

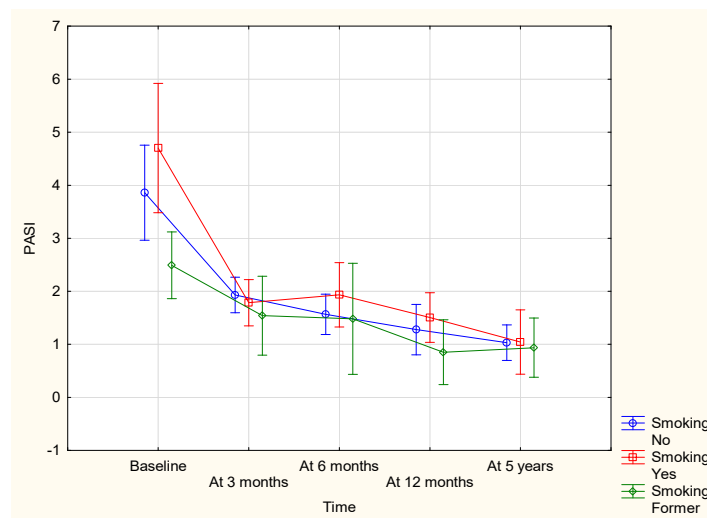
Γράφημα 3: Η πορεία του δείκτη PASI αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Gender: φύλο, male: ανδρας, female: γυναικα

Η συσχέτιση του δείκτη PASI με το κάπνισμα στην μονοπαραγοντική ανάλυση δεν δείχνει στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p > 0,05$) σε κανένα χρονικό σημείο μεταξύ των ομάδων αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος. Η πορεία του δείκτη για τις 3 ομάδες ασθενών σε σχέση με τη συνήθεια του καπνίσματος παρουσιάζεται στο γράφημα 4.

Γράφημα 4: Η πορεία του δείκτη PASI αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Smoking No: Μη καπνιστές, Smoking Yes: Καπνιστές, Smoking Former: Πρώην καπνιστές

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση στη συσχέτιση του δείκτη PASI με βάση τη θεραπεία που λαμβάνουν οι ασθενείς (βιολογικά ΤτΝΦ, συνθετικά ΤτΝΦ ή συνδυαστική θεραπεία) δεν αναδείχθηκε

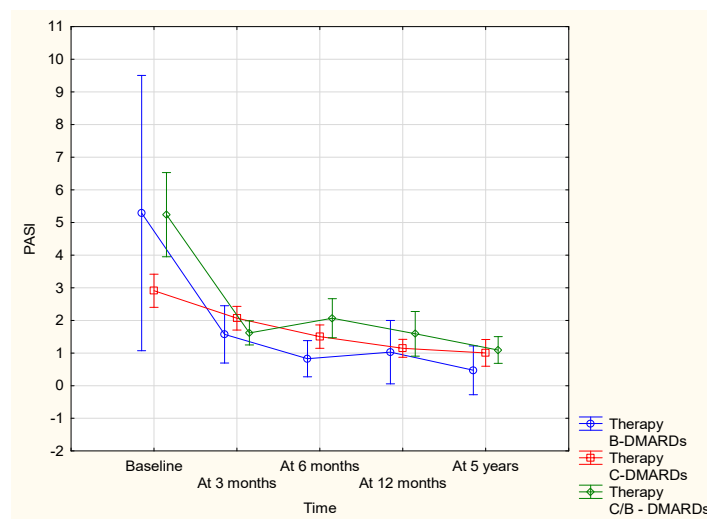
στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 ομάδων των ασθενών ($p>0,05$). Οι μέσες τιμές του δείκτη PASI και η συσχέτιση με βάση τη θεραπευτική επιλογή καταγράφονται στον πίνακα 31.

Πίνακας 31: Οι τιμές του δείκτη PASI αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Θεραπεία	PASI		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	b DMARD	5,28947	8,74826	$p>0,05$
	c DMARD	2,91053	2,95566	
	b/c DMARD	5,23922	6,56278	
3 μήνες	b DMARD	1,57368	1,81960	$p>0,05$
	c DMARD	2,06746	2,06191	
	b/c DMARD	1,61649	1,83880	
6 μήνες	b DMARD	0,82778	1,11925	$p>0,05$
	c DMARD	1,50229	2,07039	
	b/c DMARD	2,06600	3,02429	
1 χρόνο	b DMARD	1,02778	1,95352	$p>0,05$
	c DMARD	1,14567	1,57242	
	b/c DMARD	1,59000	3,45027	
5 χρόνια	b DMARD	0,47143	0,80976	$p>0,05$
	c DMARD	1,00500	1,59229	
	b/c DMARD	1,09211	1,79107	

Η πορεία του PASI στο χρόνο αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στην ομάδα μελέτης απεικονίζεται στο γράφημα 5.

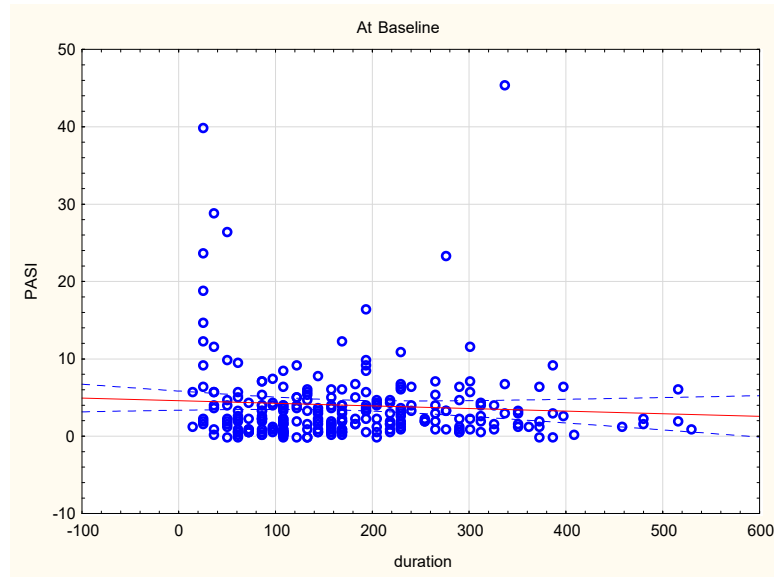
Γράφημα 5: Η πορεία του δείκτη PASI αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



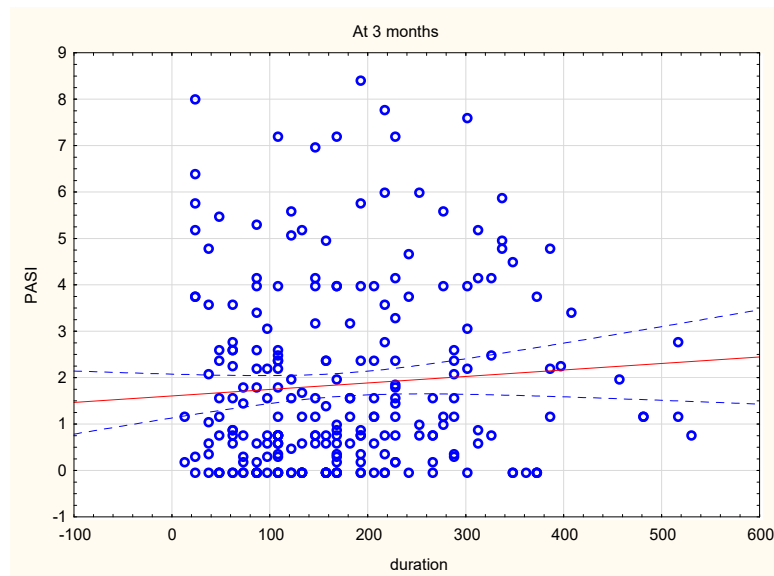
B-DMARDs: βιολογικά ΤτΝΦ, C-DMARDs: συνθετικά ΤτΝΦ, C/BDMARDs: συνδυαστική θεραπεία με ΤτΝΦ

Τέλος ο δείκτης PASI δεν σχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με την διάρκεια της νόσου στο συνολικό δείγμα των 254 ασθενών αλλά και στο διαχωρισμό αυτών αναλόγως του κλινικού φαινοτύπου ($p > 0,05$) σε κανένα χρονικό σημείο από τα σημεία που ελέγχθηκαν. Τα γραφήματα διασποράς 6-10 δείχνουν τη γραμμική συσχέτιση του PASI σε σχέση με τη διάρκεια νόσου στο συνολικό δείγμα των ασθενών.

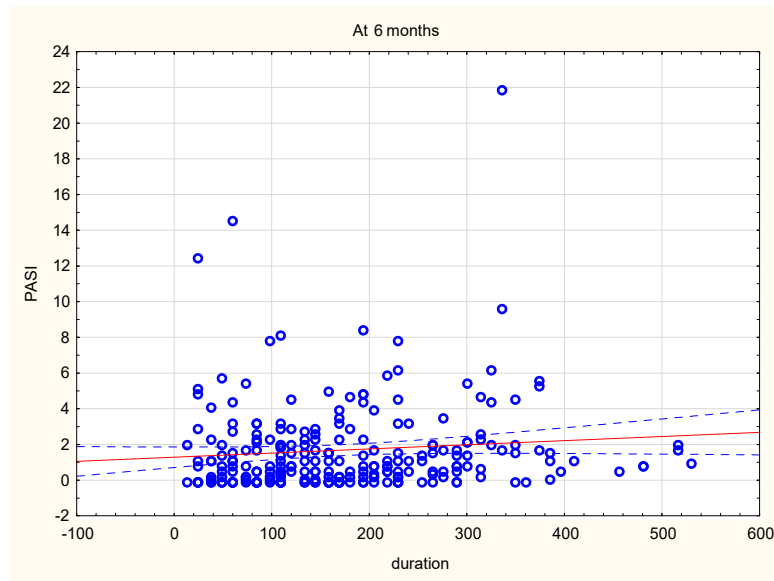
Γράφημα 6: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη PASI πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



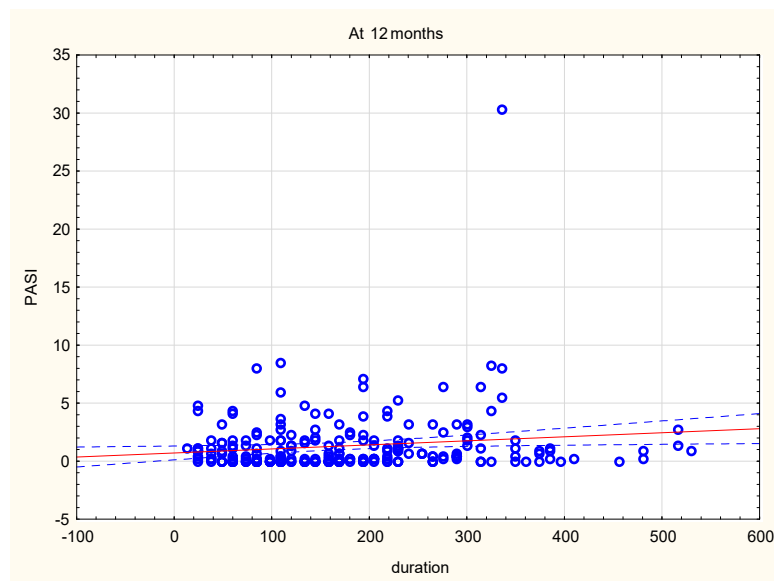
Γράφημα 7: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη PASI στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



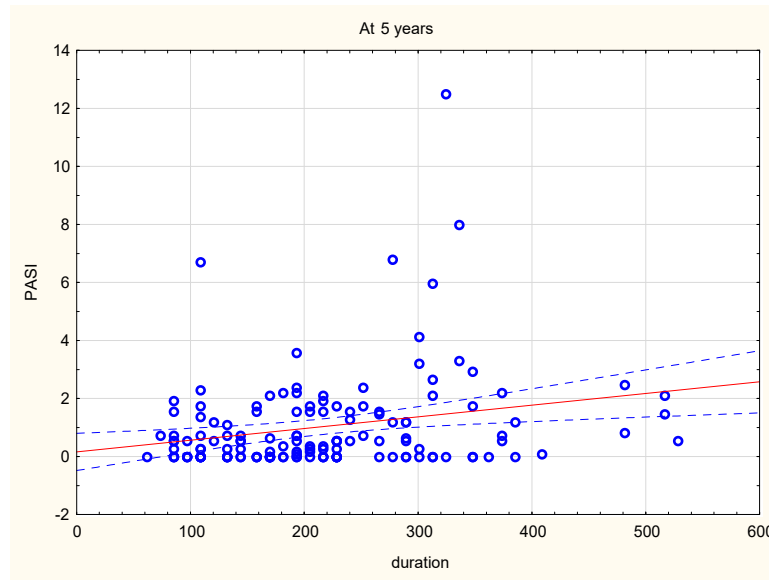
Γράφημα 8: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη PASI στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 9: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη PASI στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 10: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη PASI στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



3.2. Ο δείκτης DAS 28-CRP

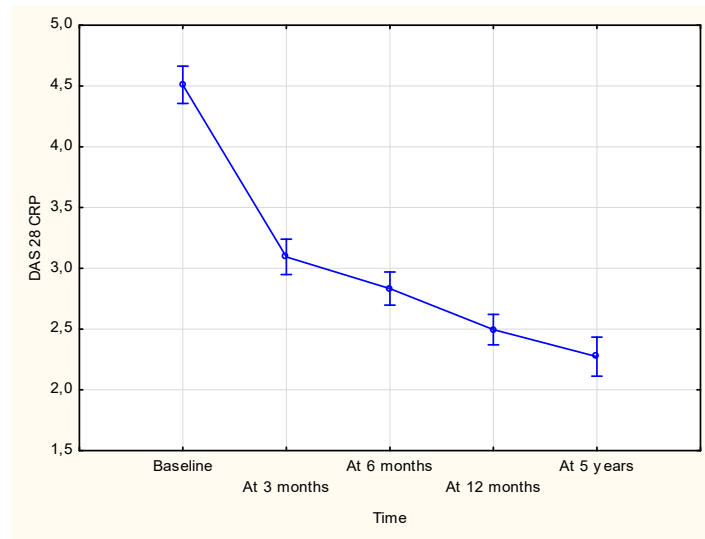
Ο δείκτης DAS 28-CRP παρουσιάζει στο σύνολο των ασθενών μία σταδιακή μείωση. Οι μέσες τιμές του δείκτη και η σταθερή απόκλιση απεικονίζονται στο πίνακα 32. Η πολυπαραγοντική ανάλυση στο σύνολο των ασθενών για τον δείκτη ενεργότητας DAS 28-CRP έδειξε στατιστικώς σημαντική μείωση, στη εξέλιξη των τιμών στο χρόνο, του DAS 28-CRP τους πρώτους τρεις μήνες και στο 1^ο χρόνο από την έναρξη της θεραπείας. Στις χρονικές στιγμές των 6 μηνών και 5 ετών δεν δείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο σύνολο των ασθενών για το συγκεκριμένο δείκτη στη πορεία του χρόνου ($p > 0,05$). Η μέση τιμή του DAS 28-CRP από $4,50 \pm 1,19$ μειώθηκε στους 3 μήνες σε $3,09 \pm 1,10$ ($p < 0,001$) και στον 1 χρόνο $2,49 \pm 0,95$ ($p = 0,005$). Για τα χρονικά διαστήματα των 6 μηνών και 5 ετών παρά την περαιτέρω αριθμητική μείωση του δείκτη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$). Η μείωση αυτή παρατηρείται ανεξαρτήτως φύλου, συνήθειας καπνίσματος και θεραπευτικής επιλογής.

Πίνακας 32: Οι τιμές του δείκτη DAS 28-CRP στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	DAS 28-CRP		
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	P value
Baseline	4,509025	1,197610	
3 μήνες	3,093616	1,104097	<0,001
6 μήνες	2,833362	1,053118	0,078
1 χρόνο	2,494934	0,957054	0,005
5 χρόνια	2,273233	0,939919	0,391

Η πορεία του DAS 28-CRP απεικονίζεται στα προκαθορισμένα χρονικά σημεία στο γράφημα 11.

Γράφημα 11: Η πορεία του δείκτη DAS 28-CRP στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



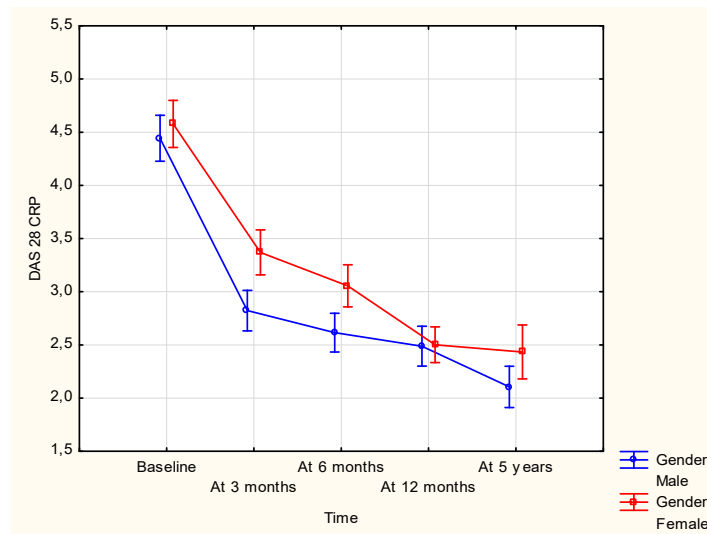
Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου με βάση το δείκτη DAS 28-CRP στη μονοπαραγοντική ανάλυση λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, ανέδειξε, ότι οι γυναίκες ασθενείς παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενεργότητα της νόσου όπως αυτή εκτιμάται από το DAS28-CRP. Ειδικότερα η μέση τιμή του δείκτη (mean±SD) στους 3 μήνες είναι 2,82±1,01 για τους άνδρες και 3,36±1,12 για τις γυναίκες (p<0.0001). Η στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη DAS 28-CRP παραμένει μεταξύ των δύο φύλων και στους 6 μήνες. Αναλυτικότερα ο δείκτης DAS 28-CRP των ανδρών και των γυναικών είναι 2,61±0.99 και 3,05±1.07 αντιστοίχως (p<0,0001). Στον 1 χρόνο ο δείκτης δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων (p>0,05). Στο χρονικό σημείο των 5 ετών η διαφορά στις τιμές του δείκτη DAS 28-CRP γίνεται ξανά σημαντική (p=0,023). Οι μέσες τιμές του δείκτη με τις σταθερές αποκλίσεις παρουσιάζονται παρακάτω στο πίνακα 33.

Πίνακας 33: Οι τιμές του δείκτη DAS 28-CRP αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Φύλο	DAS 28-CRP		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (±SD)	
Baseline	Ανδρες	4,442583	1,192914	0,121351
	Γυναίκες	4,577759	1,203738	
3 μήνες	Ανδρες	2,822301	1,018616	0,000018
	Γυναίκες	3,369820	1,123503	
6 μήνες	Ανδρες	2,615470	0,991775	0,000018
	Γυναίκες	3,055043	1,071507	
1 χρόνο	Ανδρες	2,488190	1,018191	0,576334
	Γυναίκες	2,501982	0,893270	
5 χρόνια	Ανδρες	2,105231	0,784942	0,022063
	Γυναίκες	2,433824	1,048056	

Η πορεία του δείκτη ενεργότητας DAS 28-CRP με βάση το φύλο παρουσιάζεται στο γράφημα 12.

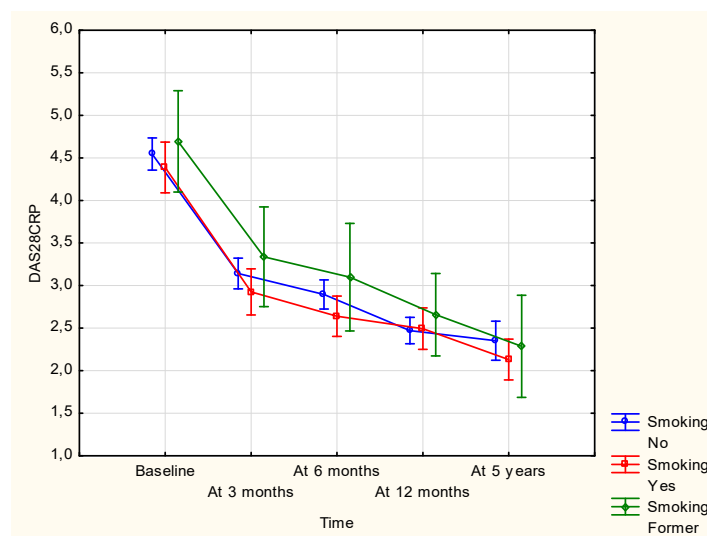
Γράφημα 12: Η πορεία του δείκτη DAS 28-CRP αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Gender: φύλο, male: άνδρας, female: γυναίκα

Η ανάλυση του δείγματος με βάση την συνήθεια του καπνίσματος, με διαχωρισμό του δείγματος σε 3 κατηγορίες, νυν, πρώην και αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ, σε σχέση με την πιθανή επίδραση στο δείκτη DAS 28-CRP και κατά συνέπεια την ενεργότητα της νόσου δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($p > 0,005$). Στο γράφημα 13 απεικονίζεται η πορεία του δείκτη αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος.

Γράφημα 13: Η πορεία του δείκτη DAS 28-CRP αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Smoking No: Μη καπνιστές, Smoking Yes: Καπνιστές, Smoking Former: Πρώην καπνιστές

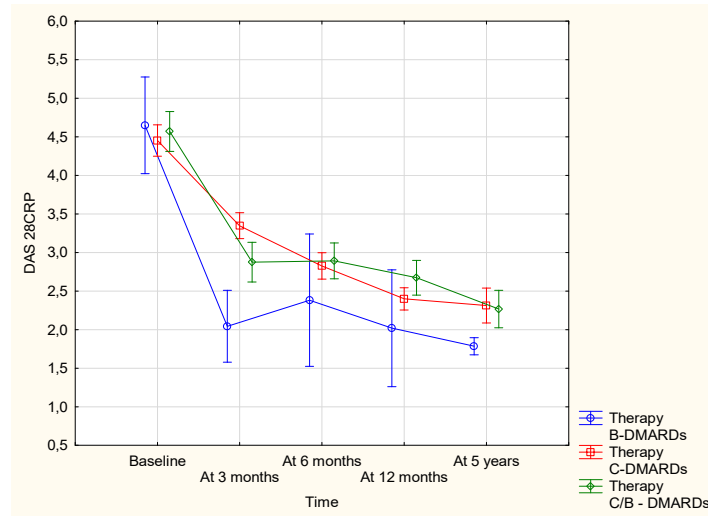
Σε περαιτέρω ανάλυση του δείγματος με βάση τη θεραπευτική επιλογή διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη DAS 28-CRP για τους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ. Ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ έχουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές στο δείκτη DAS 28-CRP στους πρώτους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας ($2,04 \pm 0,69$ vs $3,34 \pm 0,94$ $p=0,01$). Στη πορεία και ειδικότερα στους 6 μήνες, 1 χρόνο και 5 χρόνια οι τιμές του δείκτη δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$). Επίσης οι τιμές δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν συνδυασμό συνθετικών και βιολογικών ΤτΝΦ σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν μόνο συνθετικά ή βιολογικά ΤτΝΦ. Αναλυτικά τα στοιχεία παρατίθενται στο πίνακα 34.

Πίνακας 34: Οι τιμές του δείκτη DAS 28-CRP αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Θεραπεία	DAS 28 – CRP		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	b DMARD	4,650000	0,934066	0,899228
	c DMARD	4,452308	1,170010	
	b/c DMARD	4,570316	1,266356	
3 μήνες	b DMARD	2,043636	0,693430	0,015531
	c DMARD	3,347642	0,941718	
	b/c DMARD	2,874778	1,229174	
6 μήνες	b DMARD	2,382000	1,200665	0,113725
	c DMARD	2,826124	0,982855	
	b/c DMARD	2,891935	1,128709	
1 χρόνο	b DMARD	2,019000	1,058746	0,999439
	c DMARD	2,399516	0,810500	
	b/c DMARD	2,673333	1,092279	
5 χρόνια	b DMARD	1,785000	0,070000	0,972862
	c DMARD	2,313390	0,867242	
	b/c DMARD	2,267286	1,020990	

Στο γράφημα 14 επίσης απεικονίζεται η πορεία του δείκτη στο χρόνο λαμβάνοντας υπόψη τη θεραπευτική επιλογή του κάθε ασθενή (βιολογικά ή συνθετικά ΤτΝΦ και συνδυαστική θεραπεία).

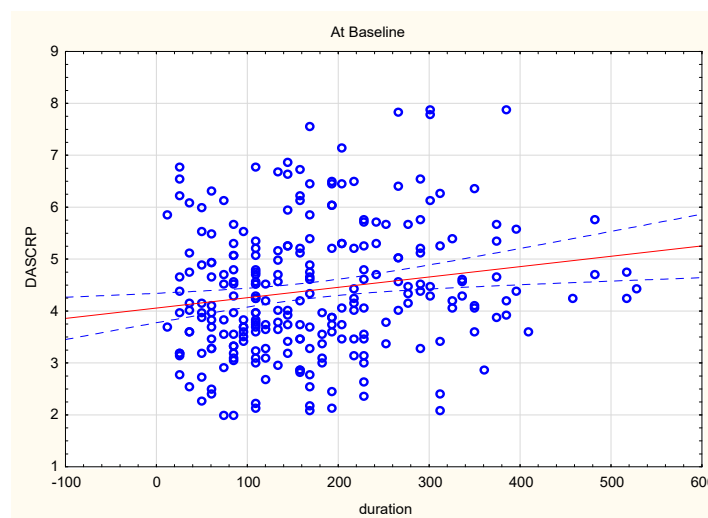
Γράφημα 14: Η πορεία του δείκτη DAS 28-CRP αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



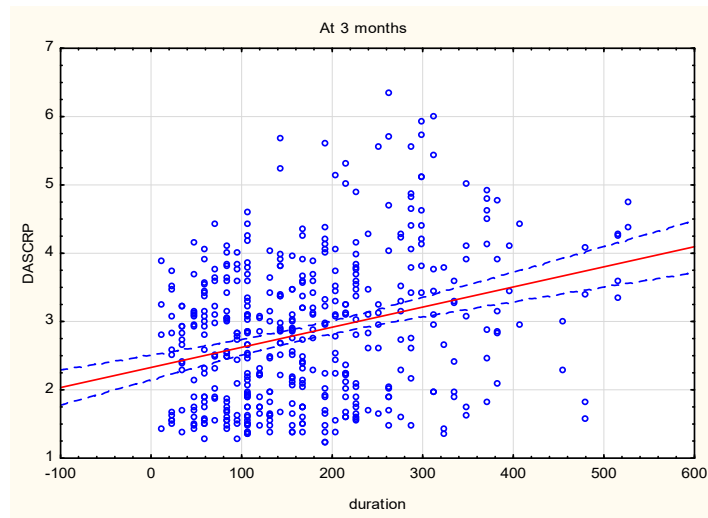
B-DMARDs: βιολογικά ΤτΝΦ, *C-DMARDs*: συνθετικά ΤτΝΦ, *C/BDMARDs*: συνδυαστική θεραπεία με ΤτΝΦ

Τέλος στη συσχέτιση του δείκτη DAS 28-CRP με τη διάρκεια νόσου διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της πορείας του δείκτη με τη διάρκεια νόσου σε όλα τα χρονικά σημεία που ελέγχθηκαν. Μεγαλύτερη διάρκεια νόσου σχετίστηκε με υψηλότερες τιμές του δείκτη. Στα γραφήματα διασποράς 15-19 αποτυπώνεται η συσχέτιση του δείκτη DAS 28-CRP με τη διάρκεια της νόσου ($p < 0.005$ σε κάθε περίπτωση)

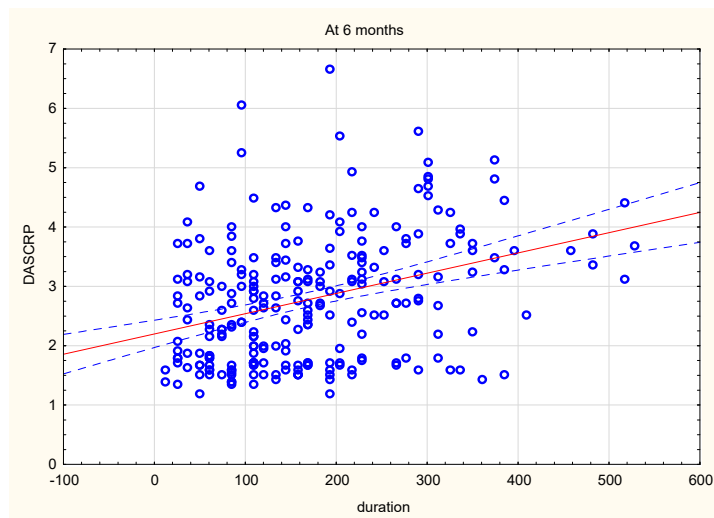
Γράφημα 15: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-CRP πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



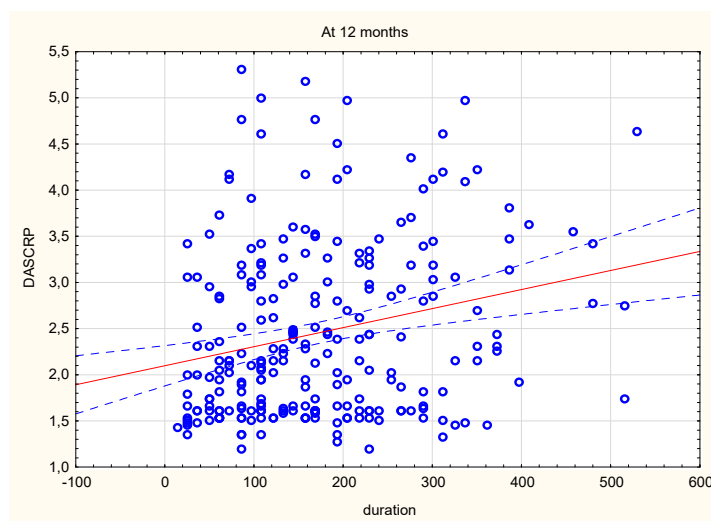
Γράφημα 16: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-CRP στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



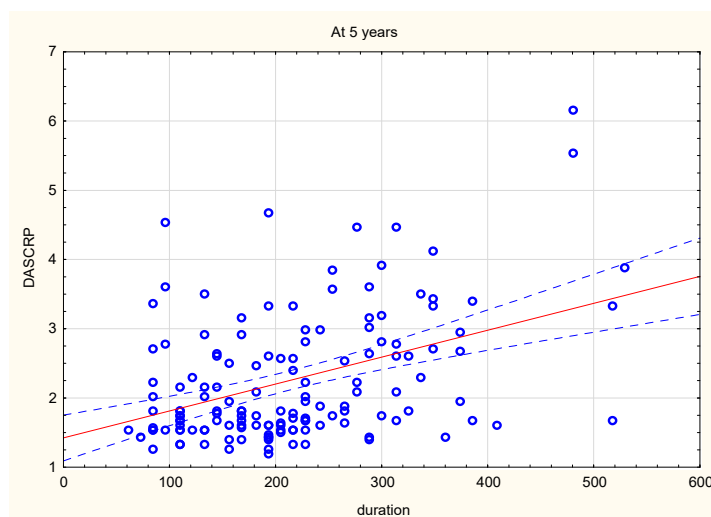
Γράφημα 17: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-CRP στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 18: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-CRP στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 19: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-CRP στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



3.3. Ο δείκτης DAS 28-TKE

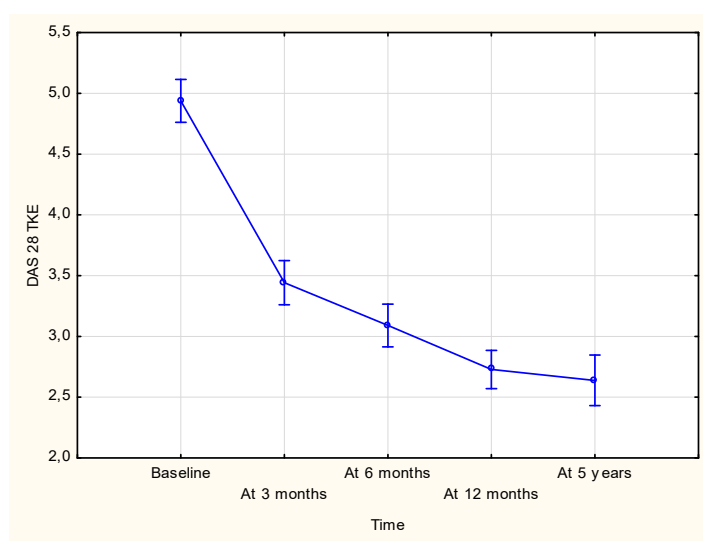
Από την μελέτη του δείκτη DAS 28-TKE στο χρόνο διαπιστώθηκε μια σταδιακή μείωση του, οι τιμές του δείκτη με τις σταθερές αποκλίσεις του παρουσιάζονται στο πίνακα 35.

Πίνακας 35: Οι τιμές του δείκτη DAS 28-TKE στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	DAS 28-TKE		P value
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	4,937500	1,370442	
3 μήνες	3,442098	1,380620	0,000026
6 μήνες	3,090043	1,357554	0,078466
1 χρόνο	2,728238	1,202314	0,005179
5 χρόνια	2,638421	1,214818	0,391858

Η μελέτη των διακυμάνσεων του δείκτη DAS 28-TKE λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, τη συνήθεια του καπνίσματος και τη θεραπευτική προσέγγιση ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του στους 3 μήνες και 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας ($p < 0,05$). Η μείωση αυτή είναι ανεξάρτητη από το φύλο, το κάπνισμα και τη θεραπευτική επιλογή. Η μέση τιμή του δείκτη από $4,93 \pm 1,37$ κατά την έναρξη μειώθηκε $3,44 \pm 1,38$ ($p < 0,0001$) στους 3 μήνες και $2,72 \pm 1,20$ ($p = 0,005$) στον 1 χρόνο. στους 6 μήνες και 5 χρόνια η πορεία του δείκτη, παρά την περαιτέρω πτωτική τάση, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Στο γράφημα 20 απεικονίζεται η πορεία του δείκτη DAS 28-TKE στη πορεία του χρόνου.

Γράφημα 20: Η πορεία του δείκτη DAS 28-TKE στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



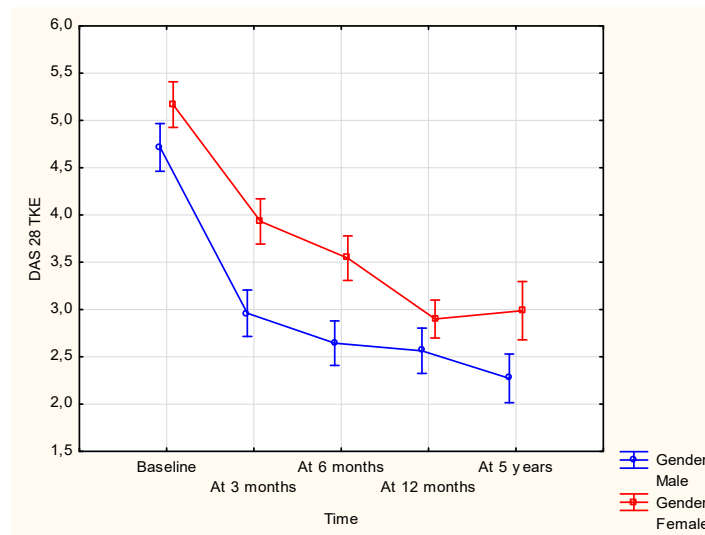
Η συσχέτιση του δείκτη DAS 28-TKE και κατά συνέπεια με την ενεργότητα της νόσου με το φύλο του ασθενούς έδειξε ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Η μέσες τιμές του δείκτη με τις σταθερές αποκλίσεις με βάση το φύλο του ασθενούς παρουσιάζονται στο πίνακα 36.

Πίνακας 36: Οι τιμές του δείκτη DAS 28-TKE αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Φύλο	DAS 28-TKE		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	Ανδρες	4,715583	1,394390	0,995245
	Γυναίκες	5,167069	1,312013	
3 μήνες	Ανδρες	2,960885	1,316927	0,001078
	Γυναίκες	3,931982	1,272136	
6 μήνες	Ανδρες	2,644444	1,288631	0,023037
	Γυναίκες	3,543391	1,278119	
1 χρόνο	Ανδρες	2,563534	1,303332	0,999999
	Γυναίκες	2,900360	1,065635	
5 χρόνια	Ανδρες	2,272462	1,037569	0,703437
	Γυναίκες	2,988235	1,274770	

Ειδικότερα παρά το γεγονός ότι κατά τη διάγνωση και πριν την έναρξη της θεραπείας ανάμεσα στα δύο φύλα δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του DAS 28-TKE στα χρονικά σημεία των 3 και 6 μηνών ο δείκτης παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές, με τις γυναίκες να έχουν υψηλότερες τιμές και κατά συνέπεια υψηλότερη ενεργότητα νόσου. Ο δείκτης DAS 28 TKE στους 3 μήνες ήταν $2,96 \pm 1,31$ και $3,93 \pm 1,27$ για τους άνδρες και για τις γυναίκες αντίστοιχα ($p=0,001$). Στους 6 μήνες οι τιμές αντιστοίχως ήταν $2,64 \pm 1,28$ και $3,54 \pm 1,27$ ($p<0,023$). Στην πορεία της νόσου και ειδικότερα στον 1 χρόνο και 5 χρόνια ο δείκτης δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$). Η πορεία του δείκτη απεικονίζεται στο γράφημα 21.

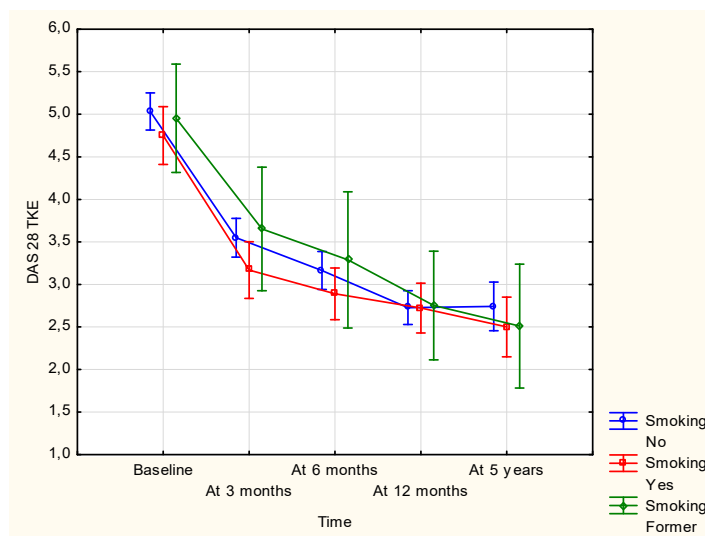
Γράφημα 21: Η πορεία του δείκτη DAS 28-TKE αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Gender: φύλο, male: άνδρας, female: γυναίκα

Ο διαχωρισμός των ασθενών με βάση τη συνήθεια του καπνίσματος (πρώην νυν καπνιστές και αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ) και η συσχέτιση του με το δείκτη ενεργότητας DAS 28-TKE στη πορεία του χρόνου δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ($p>0,05$). Η πορεία του δείκτη απεικονίζεται στο γράφημα 22.

Γράφημα 22: Η πορεία του δείκτη DAS 28-TKE αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Smoking No: Μη καπνιστές, Smoking Yes: Καπνιστές, Smoking Former: Πρώην καπνιστές

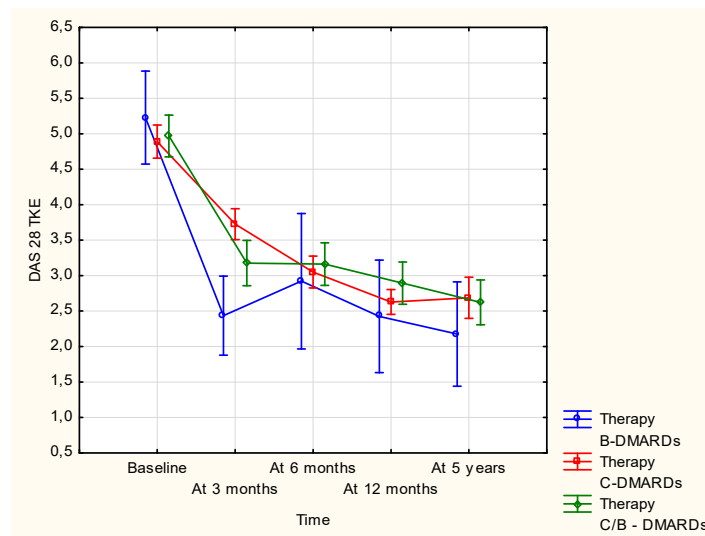
Η συσχέτιση του δείκτη DAS 28-TKE με βάση την θεραπευτική επιλογή για τον κάθε ασθενή έδειξε διαφοροποιήσεις στις τιμές του δείκτη και κατά συνέπεια της ενεργότητας της νόσου τους πρώτους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Οι μέσες τιμές και η σταθερή απόκλιση του δείκτη απεικονίζονται στο πίνακα 37.

Πίνακας 37: Οι τιμές του δείκτη DAS 28-TKE αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Θεραπεία	DAS 28 – TKE		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	b DMARD	5,228182	0,977403	0,999999
	c DMARD	4,889000	1,346822	
	b/c DMARD	4,970211	1,445717	
3 μήνες	b DMARD	2,435455	0,829366	0,044677
	c DMARD	3,726179	1,223338	
	b/c DMARD	3,176889	1,529491	
6 μήνες	b DMARD	2,922000	1,334006	0,322855
	c DMARD	3,050233	1,291401	
	b/c DMARD	3,163333	1,456812	
1 χρόνο	b DMARD	2,426000	1,107883	0,987129
	c DMARD	2,628387	0,983869	
	b/c DMARD	2,893871	1,444197	
5 χρόνια	b DMARD	2,177500	0,462340	0,999938
	c DMARD	2,687458	1,114379	
	b/c DMARD	2,623429	1,324943	

Ειδικότερα οι ασθενείς που έλαβαν βιολογικά ΤτΝΦ είχαν στατιστικά χαμηλότερες τιμές του δείκτη DAS 28-TKE σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν συνθετικά ΤτΝΦ ($p=0.04$). Η διαφορά για το ίδιο χρονικό σημείο δεν είναι σημαντική για τους ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία ($p>0.05$). Στη συνέχεια στους 6 μήνες 1 και 5 χρόνια δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Η πορεία του δείκτη με βάση τη θεραπευτική επιλογή απεικονίζεται στο γράφημα 23.

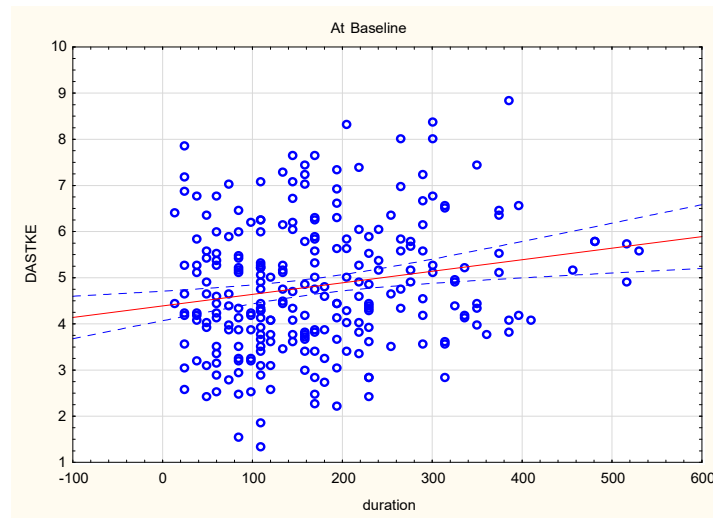
Γράφημα 23: Η πορεία του δείκτη DAS 28-TKE αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



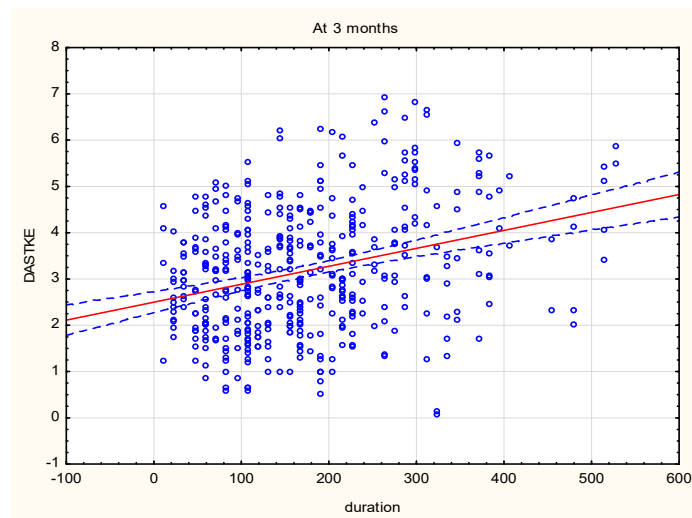
B-DMARDs: βιολογικά ΤτΝΦ, *C-DMARDs*: συνθετικά ΤτΝΦ, *C/BDMARDs*: συνδυαστική θεραπεία με ΤτΝΦ

Τέλος αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της διάρκειας νόσου με την ενεργότητα αυτής και ειδικότερα του δείκτη DAS 28-TKE. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της νόσου τόσο υψηλότερη είναι η τιμή του δείκτη ($p<0.0001$ σε όλα τα χρονικά σημεία). Τα διαγράμματα διασποράς 24-28 απεικονίζουν τη συγκεκριμένη θετική συσχέτιση.

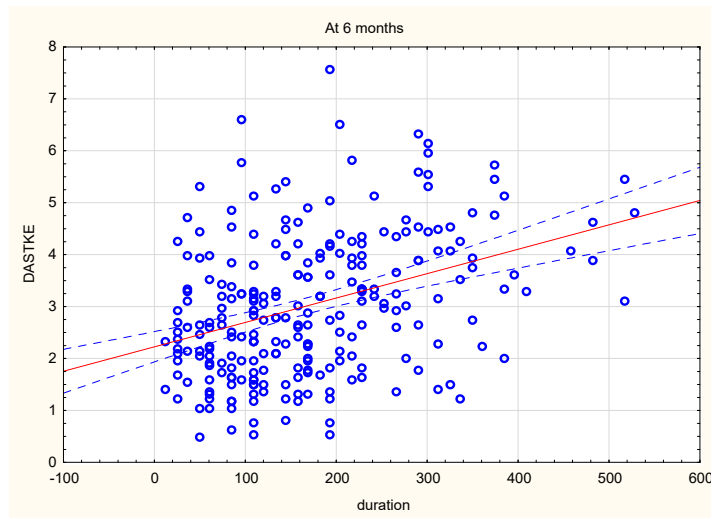
Γράφημα 24: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-TKE πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



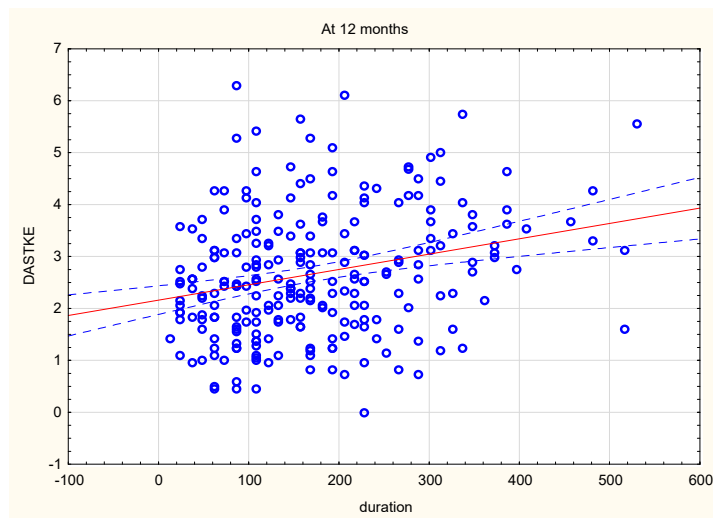
Γράφημα 25: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-TKE στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



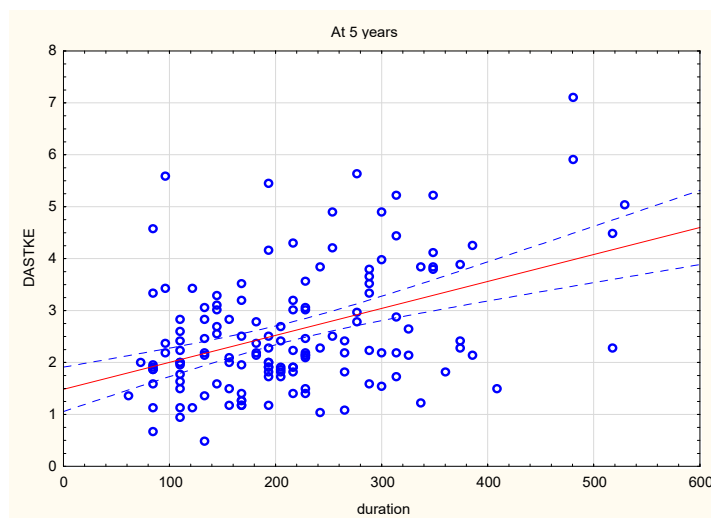
Γράφημα 26: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-TKE στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 27: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-TKE στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 28: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη DAS 28-TKE στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



3.4. Ο δείκτης BASDAI

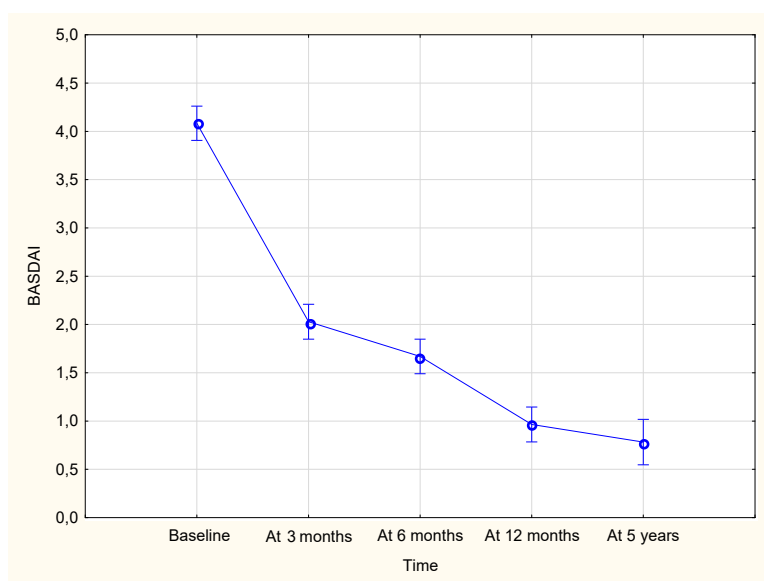
Η μελέτη του δείκτη BASDAI στη πορεία του χρόνου λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, το κάπνισμα και την επιλογή της θεραπείας δείχνει μία πτωτική πορεία. Οι μέσες τιμές στα χρονικά σημεία ελέγχου του δείκτη με τις σταθερές αποκλίσεις φαίνονται στο πίνακα 38.

Πίνακας 38: Οι τιμές του δείκτη BASDAI στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	BASDAI		P value
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	4,660000	1,791720	
3 μήνες	1,689552	1,489472	0,000026
6 μήνες	1,937681	1,812141	0,956487
1 χρόνο	1,143478	1,124262	0,024042
5 χρόνια	0,774359	1,233249	0,870149

Ειδικότερα η πτώση της τιμής του δείκτη BASDAI είναι στατιστικά σημαντική τους 3 πρώτους μήνες και στον 1 χρόνο στα χρονικά σημεία 6 μήνες και στα 5 χρόνια η μείωση του δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0,005$). Πιο συγκεκριμένα η τιμή του δείκτη από $4,66 \pm 1,79$ πέφτει στους 3 μήνες στο $1,69 \pm 1,49$ ($p < 0,0001$) και από $1,93 \pm 1,81$ στους 6 μήνες στο $1,14 \pm 1,12$ ($p = 0,024$) στο 1^ο χρόνο. Η μείωση που παρατηρείται είναι ανεξάρτητη από το φύλο, τη θεραπευτική επιλογή και το κάπνισμα. Η πορεία του δείκτη απεικονίζεται στο γράφημα 29.

Γράφημα 29: Η πορεία του δείκτη BASDAI στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



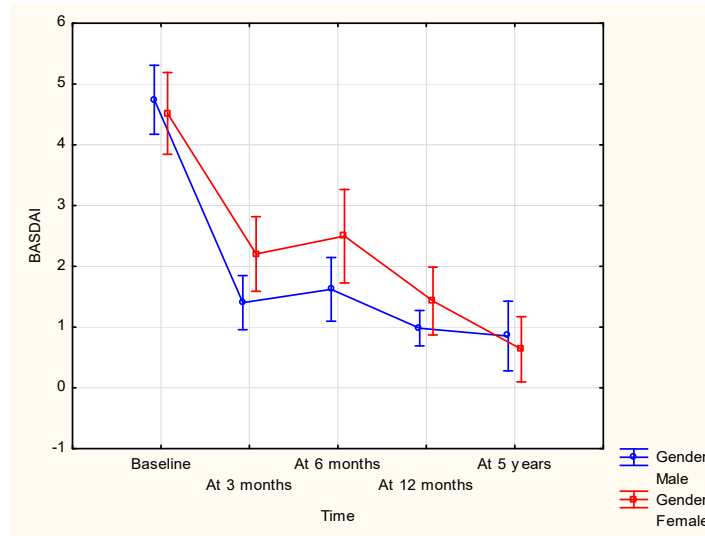
Στη μονοπαραγοντική ανάλυση της πορείας του δείκτη BASDAI λαμβάνοντας υπόψη μόνο το φύλο και διαμορφώνοντας δύο ομάδες κατέδειξε ότι μεταξύ των δύο φύλων δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη πορεία του χρόνου στην ενεργότητα της νόσου όπως αυτή αποτυπώνεται στο συγκεκριμένο δείκτη ($p > 0.005$). Αναλυτικά οι τιμές του δείκτη με τη σταθερή απόκλισή τους περιγράφονται στον πίνακα 39.

Πίνακας 39: Οι τιμές του δείκτη BASDAI αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Φύλο	BASDAI		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	Ανδρες	4,740000	1,889252	0,999998
	Γυναίκες	4,516000	1,628568	
3 μήνες	Ανδρες	1,402326	1,446751	0,546763
	Γυναίκες	2,204167	1,453774	
6 μήνες	Ανδρες	1,620455	1,725133	0,377180
	Γυναίκες	2,496000	1,860887	
1 χρόνο	Ανδρες	0,981818	0,952664	0,985046
	Γυναίκες	1,428000	1,350160	
5 χρόνια	Ανδρες	0,852000	1,387179	0,999964
	Γυναίκες	0,635714	0,927865	

Η πορεία του δείκτη μεταξύ των δύο ομάδων (ανδρών και γυναικών) απεικονίζεται στο γράφημα 30.

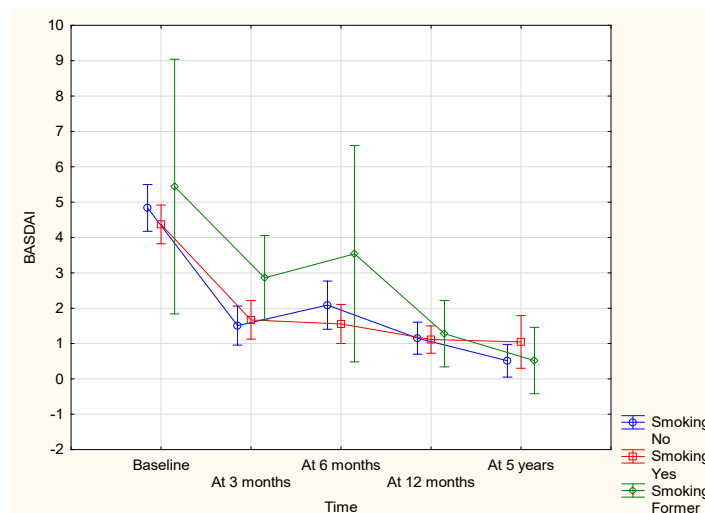
Γράφημα 30: Η πορεία του δείκτη BASDAI αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Gender: φύλο, male: άνδρας, female: γυναίκα

Ο διαχωρισμός των ομάδων ανάλογα με την συνήθεια του καπνίσματος σε νυν καπνιστές, πρώην καπνιστές και αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ και η συσχέτιση του καπνίσματος με το δείκτη BASDAI και κατά συνέπεια στην ενεργότητα της νόσου επίσης δεν έδειξε σημαντικές διαφορές. Στο γράφημα 31 απεικονίζεται η πορεία του δείκτη.

Γράφημα 31: Η πορεία του δείκτη BASDAI αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Smoking No: Μη καπνιστές, Smoking Yes: Καπνιστές, Smoking Former: Πρώην καπνιστές

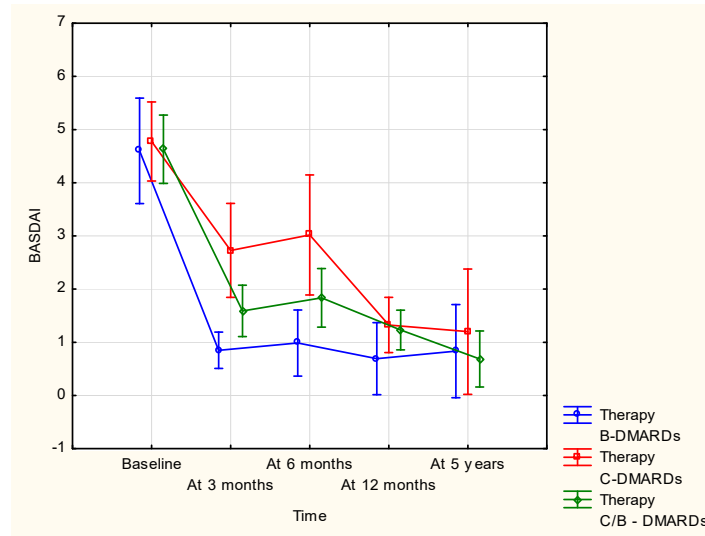
Η μελέτη του δείγματος όσο αφορά τη πορεία του δείκτη BASDAI σε σχέση με τη θεραπευτική επιλογή και κατά συνέπεια το διαχωρισμό του δείγματος σε αυτούς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ, βιολογικά ΤτΝΦ και τέλος αυτούς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη πτώση του δείκτη BASDAI στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ. Ειδικότερα η τιμή του δείκτη BASDAI ανέρχεται σε 0.85 ± 0.59 και 2.72 ± 1.59 αντιστοίχως ($p=0.042$). Στα χρονικά σημεία των 6 μηνών του 1 έτους και των 5 ετών παρά την περαιτέρω πτώση του δείκτη δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0.05$). Οι τιμές καταγράφονται στον πίνακα 40.

Πίνακας 40: Οι τιμές του δείκτη BASDAI αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Θεραπεία	BASDAI		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	b DMARD	4,600000	1,717780	1,000000
	c DMARD	4,776471	1,445912	
	b/c DMARD	4,630769	1,982709	
3 μήνες	b DMARD	0,850000	0,590632	0,042686
	c DMARD	2,726667	1,595738	
	b/c DMARD	1,589474	1,469103	
6 μήνες	b DMARD	0,985714	1,076931	0,469811
	c DMARD	3,018750	2,116670	
	b/c DMARD	1,835897	1,695425	
1 χρόνο	b DMARD	0,692857	1,171760	0,999286
	c DMARD	1,325000	0,974679	
	b/c DMARD	1,230769	1,149177	
5 χρόνια	b DMARD	0,833333	0,833467	1,000000
	c DMARD	1,200000	0,948683	
	b/c DMARD	0,685714	1,355022	

Το γράφημα 32 απεικονίζει τη πορεία του δείκτη BASDAI στο χρόνο μεταξύ των 3 θεραπευτικών ομάδων.

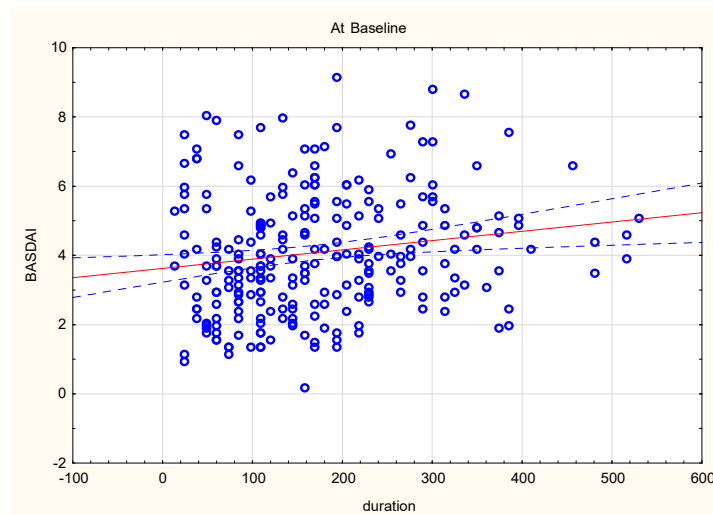
Γράφημα 32: Η πορεία του δείκτη BASDAI αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



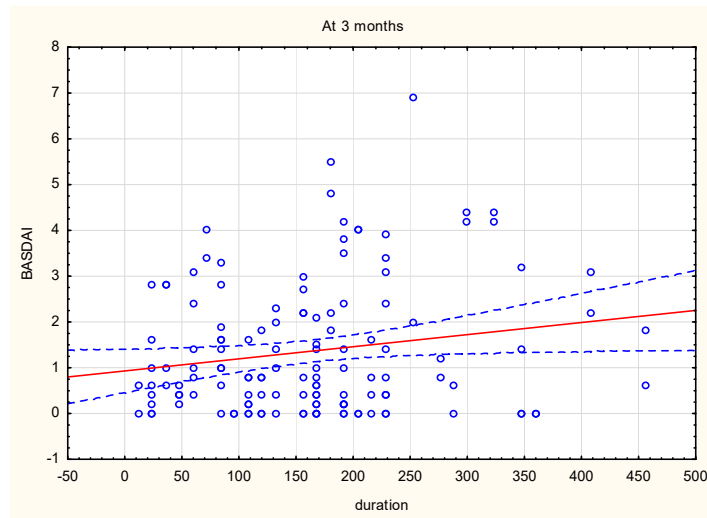
B-DMARDs: βιολογικά ΤτΝΦ, *C-DMARDs*: συνθετικά ΤτΝΦ, *C/BDMARDs*: συνδυαστική θεραπεία με ΤτΝΦ

Τέλος αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της διάρκειας νόσου με την ενεργότητα όπως αυτή καταγράφεται από το δείκτη BASDAI. Ειδικότερα όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της νόσου τόσο υψηλότερη είναι η τιμή του δείκτη ($p < 0.0001$ σε όλα τα χρονικά σημεία). Τα διαγράμματα διασποράς 33-37 απεικονίζουν τη συγκεκριμένη θετική συσχέτιση.

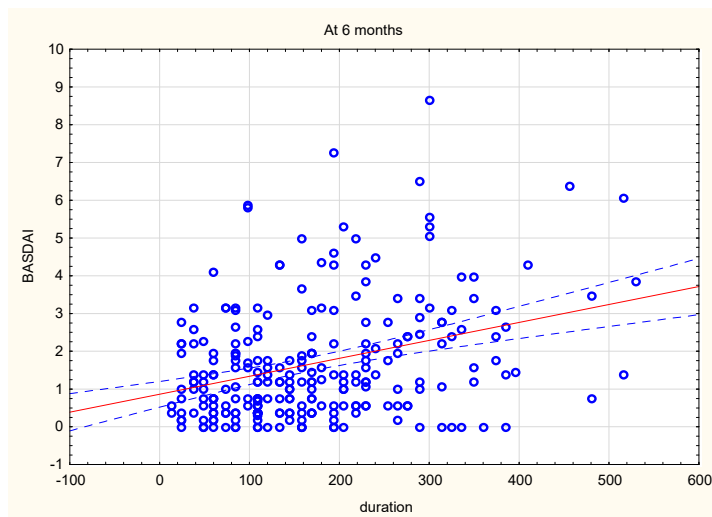
Γράφημα 33: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASDAI πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



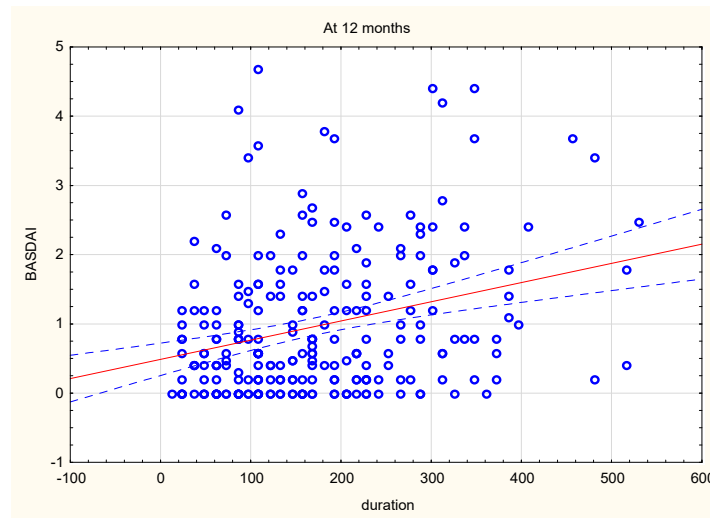
Γράφημα 34: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASDAI στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



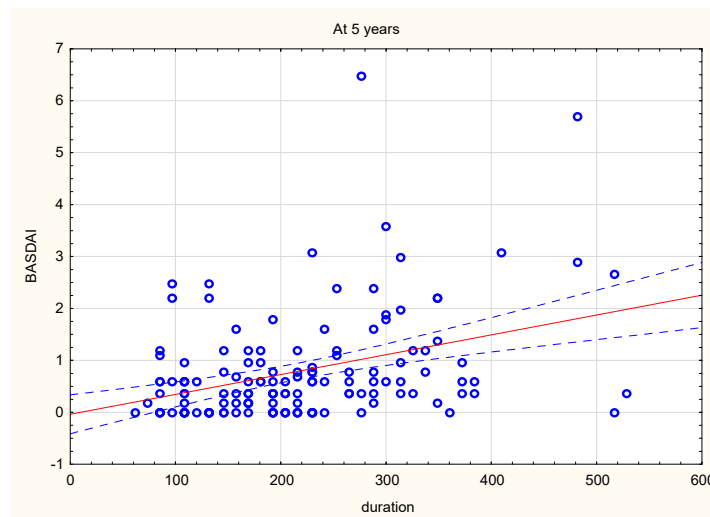
Γράφημα 35: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASDAI στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 36: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASDAI στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 37: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASDAI στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



3.5. Ο δείκτης BASFI

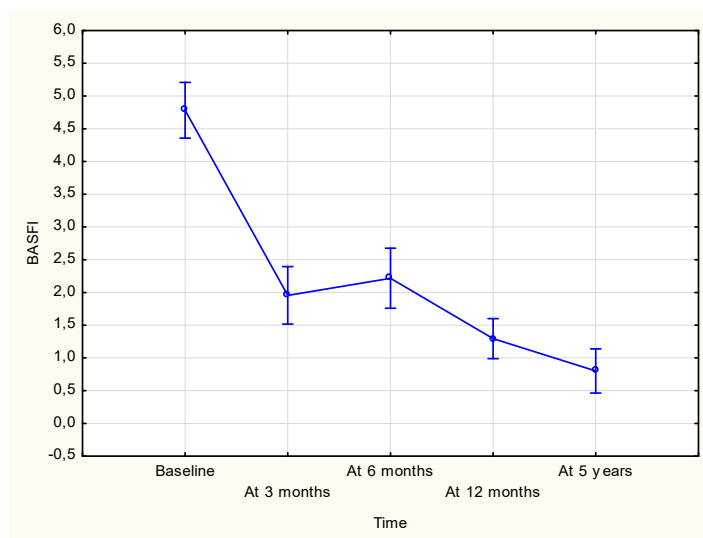
Η μελέτη του δείκτη BASFI στη πορεία του χρόνου λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, το κάπνισμα και την επιλογή της θεραπείας δείχνει μία συνεχή πτωτική πορεία. Οι μέσες τιμές στα χρονιά σημεία ελέγχου του δείκτη με τις σταθερές αποκλίσεις φαίνονται στο πίνακα 41.

Πίνακας 41: Οι τιμές του δείκτη BASFI στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	BASFI		P value
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	4,782857	1,785446	
3 μήνες	1,955224	1,801707	0,000026
6 μήνες	2,216667	1,906156	0,960076
1 χρόνο	1,294928	1,271987	0,010031
5 χρόνια	0,800000	1,038217	0,698432

Ειδικότερα η πτώση των τιμών του δείκτη γίνεται στατιστικά σημαντική στους 3 μήνες και στον 1 χρόνο. Στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας η μέση τιμή του δείκτη από 4.78 ± 1.78 μειώνεται στο 1.95 ± 1.80 ($p < 0.0001$) και στον 1 χρόνο η τιμή του δείκτη είναι 1.29 ± 1.27 ($p = 0.01$). Στις χρονικές στιγμές των 6 μηνών και 5 ετών η τιμές του δείκτη δεν αντικατοπτρίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p > 0.05$). Η μείωση που παρατηρείται είναι ανεξάρτητη από το φύλο, τη θεραπευτική επιλογή και το κάπνισμα. Η πορεία του δείκτη απεικονίζεται στο γράφημα 38.

Γράφημα 38: Η πορεία του δείκτη BASFI στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



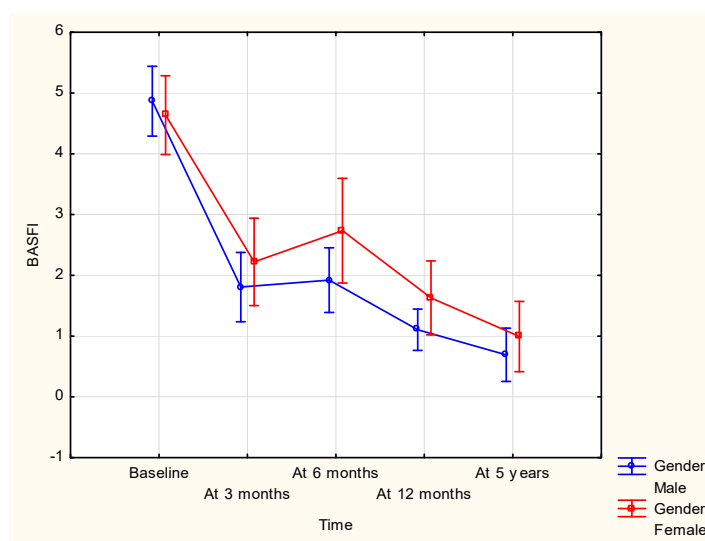
Στη περαιτέρω ανάλυση του δείγματος λαμβάνοντας υπόψη μόνο το φύλο δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (ανδρών και γυναικών). Οι μέσες τιμές του δείκτη και των σταθερών αποκλίσεων αυτού μεταξύ των δύο φύλων περιγράφονται στο πίνακα 42.

Πίνακας 42: Οι τιμές του δείκτη BASFI αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Φύλο	BASFI		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	Ανδρες	4,864444	1,906825	0,999999
	Γυναίκες	4,636000	1,569735	
3 μήνες	Ανδρες	1,806977	1,856571	0,996042
	Γυναίκες	2,220833	1,704720	
6 μήνες	Ανδρες	1,921591	1,752487	0,641292
	Γυναίκες	2,736000	2,086041	
1 χρόνο	Ανδρες	1,104545	1,116047	0,974236
	Γυναίκες	1,630000	1,472809	
5 χρόνια	Ανδρες	0,692000	1,062591	0,999999
	Γυναίκες	0,992857	1,001894	

Η πορεία του δείκτη BASFI των ασθενών με βάση το φύλο απεικονίζεται στο γράφημα 39.

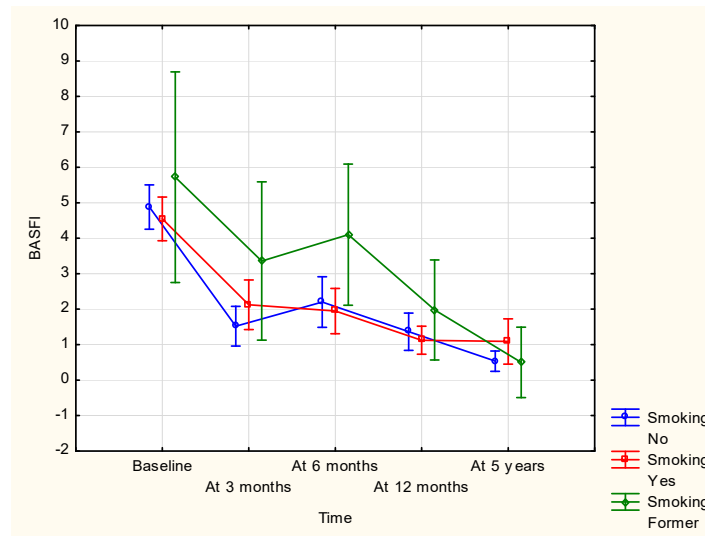
Γράφημα 39: Η πορεία του δείκτη BASFI αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Gender: φύλο, male: άνδρας, female: γυναίκα

Ο διαχωρισμός των ομάδων ανάλογα με την συνήθεια του καπνίσματος σε νυν καπνιστές, πρώην καπνιστές και αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ και η συσχέτιση του καπνίσματος με το δείκτη BASFI και κατά συνέπεια την ενεργότητα της νόσου επίσης δεν έδειξε σημαντικές διαφορές. Στο γράφημα 40 απεικονίζεται η πορεία του δείκτη.

Γράφημα 40: Η πορεία του δείκτη BASFI αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Smoking No: Μη καπνιστές, Smoking Yes: Καπνιστές, Smoking Former: Πρώην καπνιστές

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων συνεχίστηκε με βάση τη θεραπευτική επιλογή και το διαχωρισμό της ομάδας μελέτης σε 3 θεραπευτικές ομάδες (συνθετικά ΤτΝΦ, βιολογικά ΤτΝΦ και συνδυαστική θεραπεία). Η στατιστική επεξεργασία ανέδειξε στατιστικά σημαντική πτώση του δείκτη BASFI των ασθενών που έλαβαν βιολογικά ΤτΝΦ σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν συνθετικά ΤτΝΦ. Ειδικότερα ο δείκτης BASFI για τους ασθενείς υπό βιολογική θεραπεία από $5,13 \pm 1,33$ μειώθηκε στους 3 μήνες στο $1,20 \pm 1,08$ την ίδια στιγμή για τους ασθενείς υπό αγωγή με συνθετικά ΤτΝΦ ο δείκτης από $5,30 \pm 1,45$ μειώθηκε στο $3,28 \pm 2,07$ ($p=0,03$). Στις χρονικές στιγμές των 6 μηνών, 1 χρόνου, και 5 ετών δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μεταβολές του δείκτη BASFI και κατά συνέπεια στην ενεργότητα της νόσου. Επίσης σε κανένα χρονικό σημείο δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μεταβολές του δείκτη στην ομάδα των ασθενών που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία σε σύγκριση με τις άλλες δύο θεραπευτικές ομάδες (βιολογικά και συνθετικά ΤτΝΦ) ($p>0,05$). Οι μέσες τιμές με τις σταθερές αποκλίσεις απεικονίζονται στο πίνακα 43.

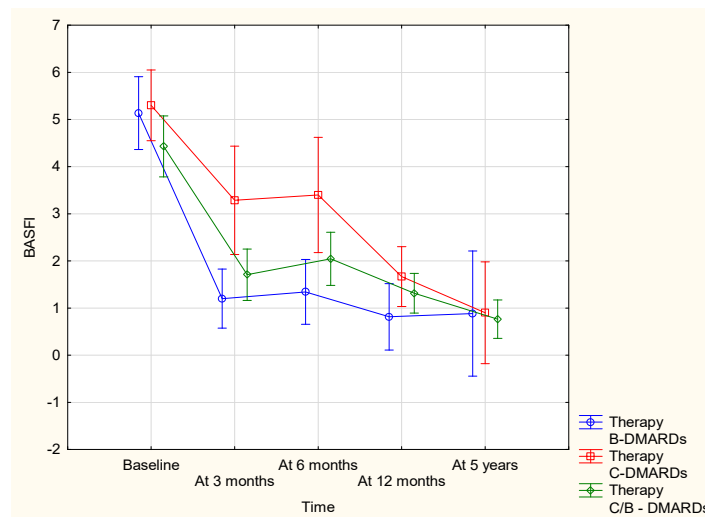
Πίνακας 43: Οι τιμές του δείκτη BASFI αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Θεραπεία	BASFI		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	b DMARD	5,135714	1,337970	1,000000
	c DMARD	5,300000	1,459880	
	b/c DMARD	4,430769	1,996464	
3 μήνες	b DMARD	1,200000	1,085570	0,036672
	c DMARD	3,286667	2,074287	
	b/c DMARD	1,707895	1,658619	

6 μήνες	b DMARD	1,342857	1,190807	0,125725
	c DMARD	3,400000	2,294050	
	b/c DMARD	2,044872	1,743061	
1 χρόνο	b DMARD	0,814286	1,220250	0,991456
	c DMARD	1,668750	1,189800	
	b/c DMARD	1,314103	1,297211	
5 χρόνια	b DMARD	0,883333	1,265570	1,000000
	c DMARD	0,900000	0,868907	
	b/c DMARD	0,764286	1,050649	

Στο γράφημα 41 απεικονίζεται η πορεία του δείκτη BASFI αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής.

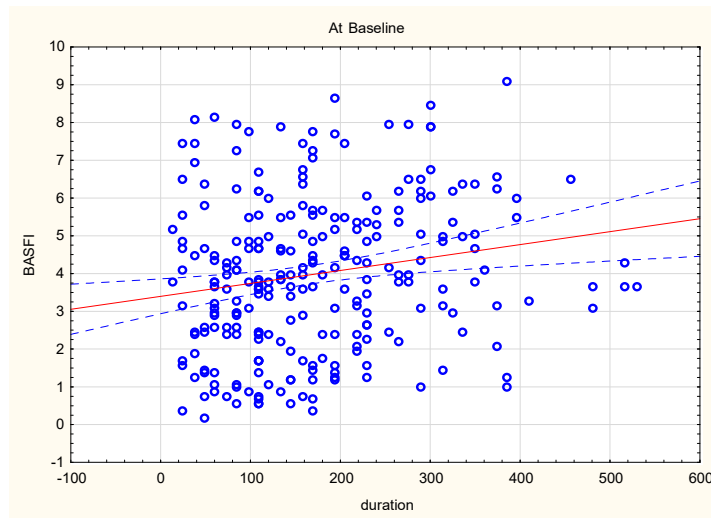
Γράφημα 41: Η πορεία του δείκτη BASFI αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



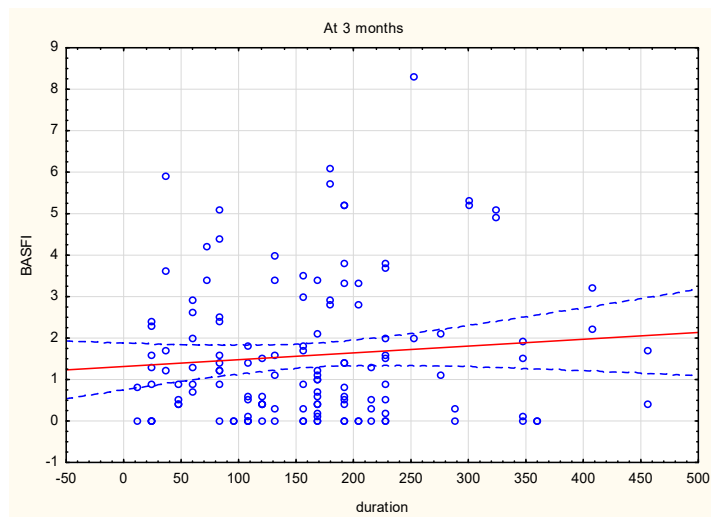
B-DMARDs: βιολογικά ΤτΝΦ, *C-DMARDs*: συνθετικά ΤτΝΦ, *C/BDMARDs*: συνδυαστική θεραπεία με ΤτΝΦ

Τέλος και στο δείκτη BASFI αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της διάρκειας νόσου με την ενεργότητα αυτής. Ειδικότερα όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της νόσου τόσο υψηλότερη είναι η τιμή του δείκτη ($p < 0,001$ σε όλα τα χρονικά σημεία). Τα διαγράμματα διασποράς 42-46 απεικονίζουν τη συγκεκριμένη θετική συσχέτιση.

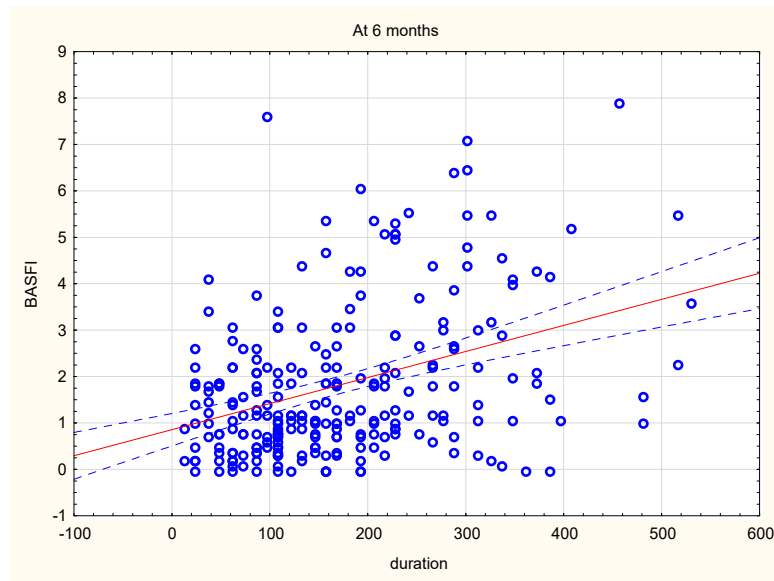
Γράφημα 42: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASFI πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



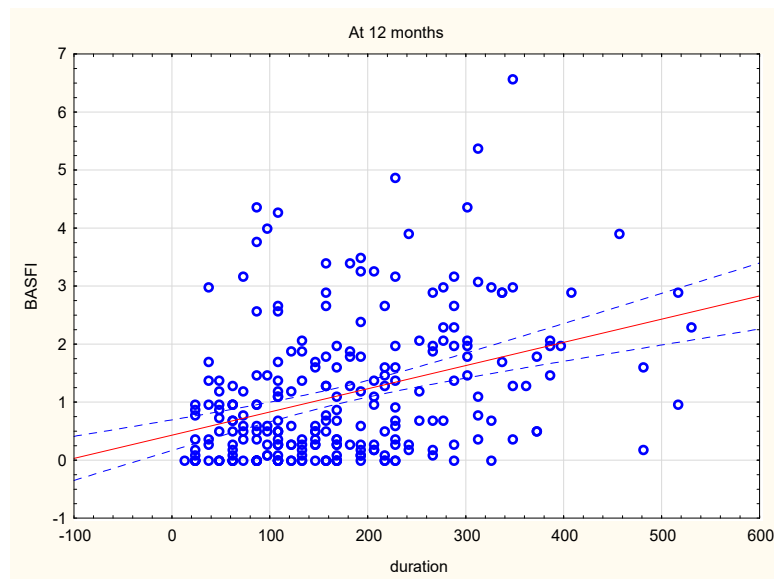
Γράφημα 43: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASFI στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



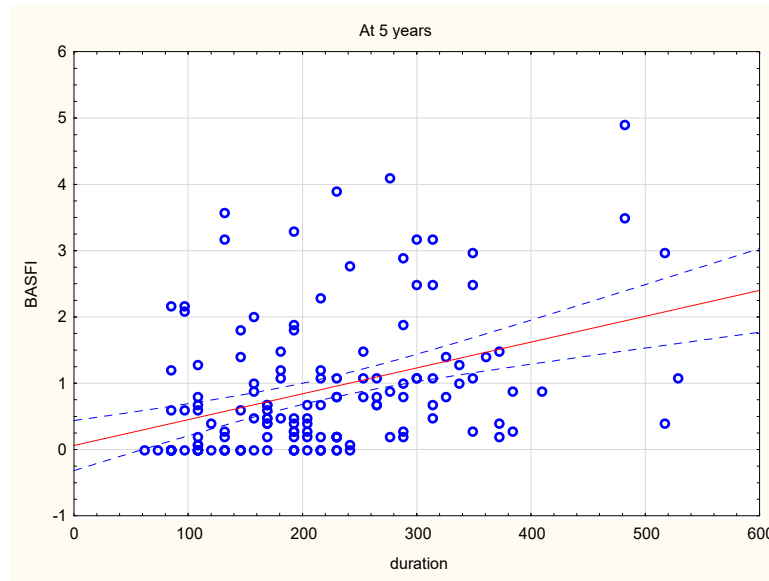
Γράφημα 44: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASFI στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 45: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASFI στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 46: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη BASFI στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



3.6. Ο δείκτης HAQ

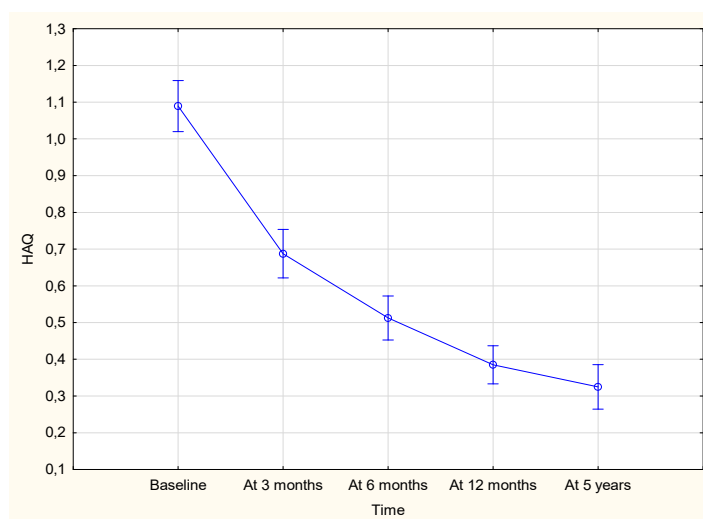
Η μελέτη της πορείας του δείκτη HAQ παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην συγκεκριμένη ομάδα μελέτης. Η πορεία του δείκτη στο χρόνο παρουσιάζει μια συνεχή πτωτική πορεία η οποία είναι στατιστικά σημαντική σε όλα τα χρονικά σημεία μελέτης με εξαίρεση τα 5 έτη. Η μέση τιμές του δείκτη και σταθερές αποκλίσεις απεικονίζονται στον πίνακα 44.

Πίνακας 44: Οι τιμές του δείκτη HAQ στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Μέση τιμή	HAQ	
		Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	P value
Baseline	1,089488	0,563255	
3 μήνες	0,687479	0,521399	0,000026
6 μήνες	0,512530	0,481582	0,000496
1 χρόνο	0,385184	0,412426	0,033537
5 χρόνια	0,324965	0,365790	0,875790

Αναλυτικότερα ο δείκτης HAQ πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν $1,09 \pm 0,56$ και μειώθηκε στους 3 μήνες στο $0,69 \pm 0,52$ ($p < 0,0001$), στους 6 μήνες και 1 χρόνο μειώθηκε περαιτέρω στο $0,51 \pm 0,48$ ($p < 0,001$) και $0,38 \pm 0,41$ ($p = 0,03$) αντίστοιχα. Στα 5 χρόνια παρά τη περαιτέρω μείωση του HAQ η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική $0,32 \pm 0,36$ ($p = 0,87$). Η μείωση που παρατηρείται στο δείκτη HAQ είναι ανεξάρτητη από το φύλο, τη θεραπευτική επιλογή και το κάπνισμα. Η πορεία του δείκτη απεικονίζεται στο γράφημα 47.

Γράφημα 47: Η πορεία του δείκτη HAQ στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



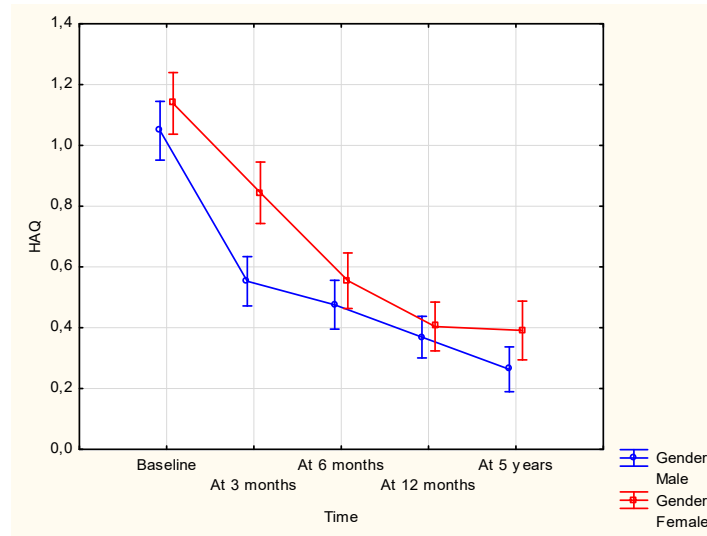
Στη μονοπαγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε λαμβάνοντας υπόψη το φύλο των ασθενών και την πιθανή επίδραση του στη θεραπευτική απόκριση και στη ποιότητα ζωής του ασθενούς όπως αυτή προσμετράτε από το δείκτη HAQ διαπιστώθηκαν τα παρακάτω. Ο δείκτης παρουσιάζει σε όλα τα χρονικά σημεία μια σταδιακή μείωση η οποία όμως επιτυγχάνει στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα στους 3 μήνες. Ειδικότερα ο δείκτης HAQ κατά την έναρξη ήταν $1,05 \pm 0,57$ και $1,14 \pm 0,55$ αντιστοίχως για τους άνδρες και τις γυναίκες και στους 3 μειώθηκε για τους άνδρες στο $0,55 \pm 0,46$ και στις γυναίκες $0,84 \pm 0,53$ παρουσιάζοντας σε αυτό το χρονικό σημείο στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p < 0,0001$). Στους 6 μήνες, 1 χρόνο και 5 χρόνια δεν υπήρξε στατιστική σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των φύλων. Αναλυτικά τα δεδομένα παρουσιάζονται στον πίνακα 45.

Πίνακας 45: Οι τιμές του δείκτη HAQ αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Φύλο	HAQ		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	Ανδρες	1,048102	0,570891	0,910040
	Γυναίκες	1,137949	0,552671	
3 μήνες	Ανδρες	0,552692	0,466846	0,000042
	Γυναίκες	0,843929	0,539431	
6 μήνες	Ανδρες	0,475714	0,467032	0,965079
	Γυναίκες	0,554741	0,496404	
1 χρόνο	Ανδρες	0,369248	0,398962	0,999982
	Γυναίκες	0,404107	0,428899	
5 χρόνια	Ανδρες	0,263243	0,318911	0,863134
	Γυναίκες	0,391159	0,402041	

Η πορεία του Δείκτη HAQ καταγράφεται στο γράφημα 48.

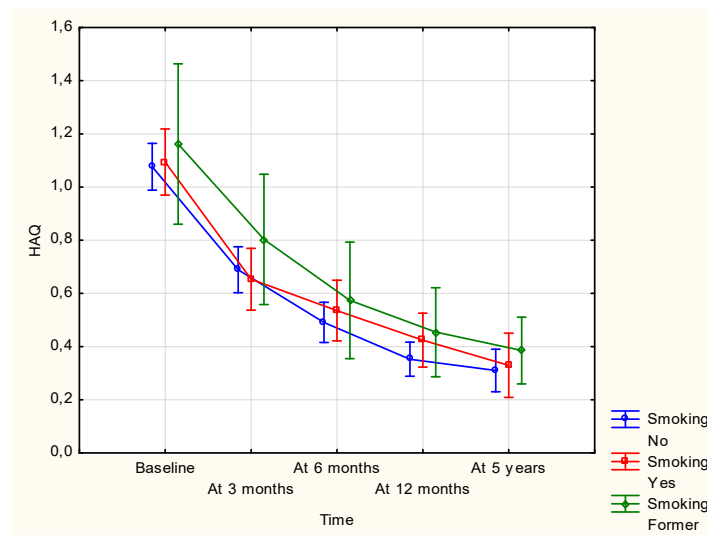
Γράφημα 48: Η πορεία του δείκτη HAQ αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Gender: φύλο, male: άνδρας, female: γυναίκα

Στη μονοπαράγοντική ανάλυση για τη μελέτη της δυνητικής επίδρασης που έχει η συνήθεια του καπνίσματος στο δείκτη HAQ, ο διαχωρισμός έγινε σε νυν και πρώην καπνιστές και σε αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ. Η ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μεταβολές του δείκτη HAQ μεταξύ των 3 ομάδων. Η τιμές του δείκτη απεικονίζονται στο γράφημα 49.

Γράφημα 49: Η πορεία του δείκτη HAQ αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Smoking No: Μη καπνιστές, Smoking Yes: Καπνιστές, Smoking Former: Πρώην καπνιστές

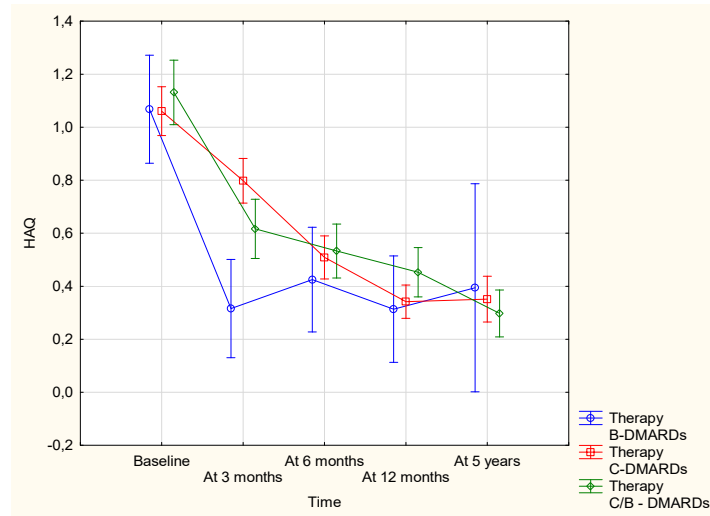
Στην ανάλυση με βάση τη θεραπευτική επιλογή και τη πιθανή επίδραση που μπορεί να έχει αυτή στο δείκτη HAQ παρουσιάστηκαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, αυτούς που έλαβαν βιολογικά ΤτΝΦ, συνθετικά ΤτΝΦ και αυτούς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία. Οι ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Στους 3 μήνες η ανάλυση δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη HAQ μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν συνθετικά και βιολογικά ΤτΝΦ. Ο δείκτης HAQ για τους ασθενείς που έλαβαν βιολογικά ΤτΝΦ στους 3 μήνες ήταν $0,32 \pm 0,38$ και για τους ασθενείς υπό αγωγή με συνθετικά ΤτΝΦ ήταν $0,80 \pm 0,48$ ($p < 0,001$). Στους 6 μήνες, 1 και 5 χρόνια οι τιμές του δείκτη HAQ μεταξύ των δύο ομάδων δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αναλυτικότερα οι μέσες τιμές του δείκτη με τις σταθερές αποκλίσεις του καταγράφονται στο πίνακα 46.

Πίνακας 46: Οι τιμές του δείκτη HAQ αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Θεραπεία	HAQ		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	b DMARD	1,067895	0,422960	1,000000
	c DMARD	1,060451	0,536538	
	b/c DMARD	1,131373	0,619379	
3 μήνες	b DMARD	0,315789	0,384467	0,001582
	c DMARD	0,798175	0,478177	
	b/c DMARD	0,616495	0,555443	
6 μήνες	b DMARD	0,425000	0,396918	0,999999
	c DMARD	0,508931	0,469588	
	b/c DMARD	0,533000	0,512373	
1 χρόνο	b DMARD	0,313889	0,403370	1,000000
	c DMARD	0,341969	0,358006	
	b/c DMARD	0,452900	0,469266	
5 χρόνια	b DMARD	0,394286	0,424376	1,000000
	c DMARD	0,351667	0,333645	
	b/c DMARD	0,297500	0,386744	

Η πορεία του δείκτη HAQ μεταξύ των 3 ομάδων, αναλόγως της θεραπείας που έλαβαν, απεικονίζονται στο γράφημα 50.

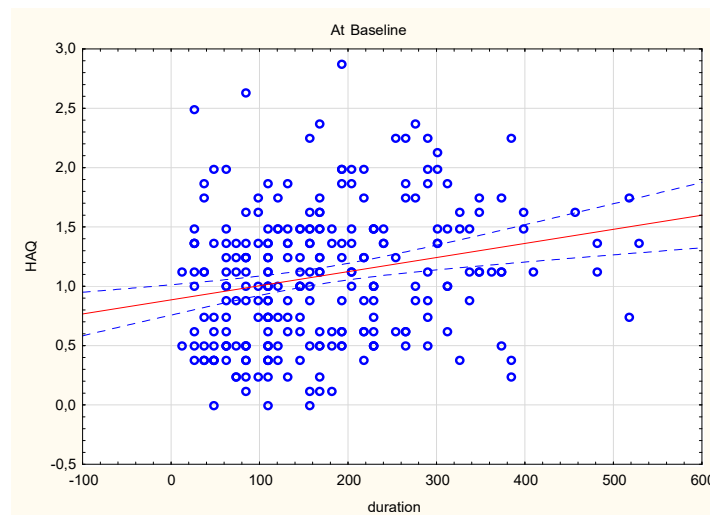
Γράφημα 50: Η πορεία του δείκτη HAQ αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



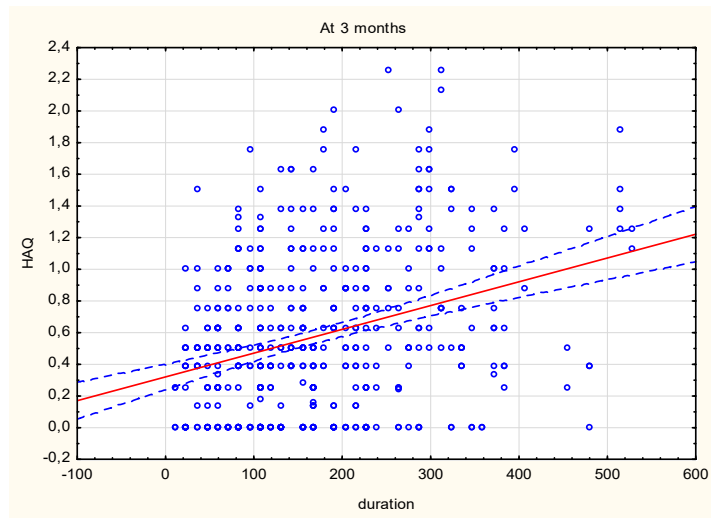
B-DMARDs: βιολογικά ΤτΝΦ, *C-DMARDs*: συνθετικά ΤτΝΦ, *C/BDMARDs*: συνδυαστική θεραπεία με ΤτΝΦ

Ομοίως με τους προαναφερθέντες δείκτες και στο δείκτη HAQ υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του ενεργότητας της νόσου και της διάρκειας νόσου. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια νόσου τόσο μεγαλύτερη είναι και η ενεργότητα και κατά συνέπεια οι τιμές του δείκτη HAQ ($p < 0,0001$). Τα διαγράμματα διασποράς 51-55 απεικονίζουν τη συγκεκριμένη θετική συσχέτιση.

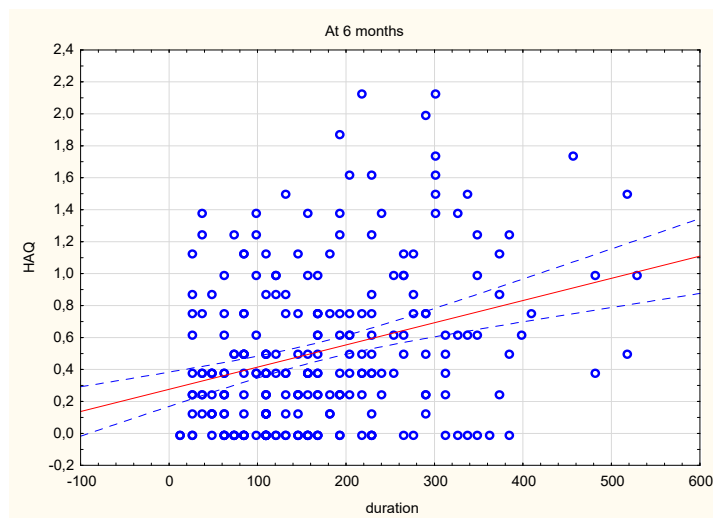
Γράφημα 51: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη HAQ πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



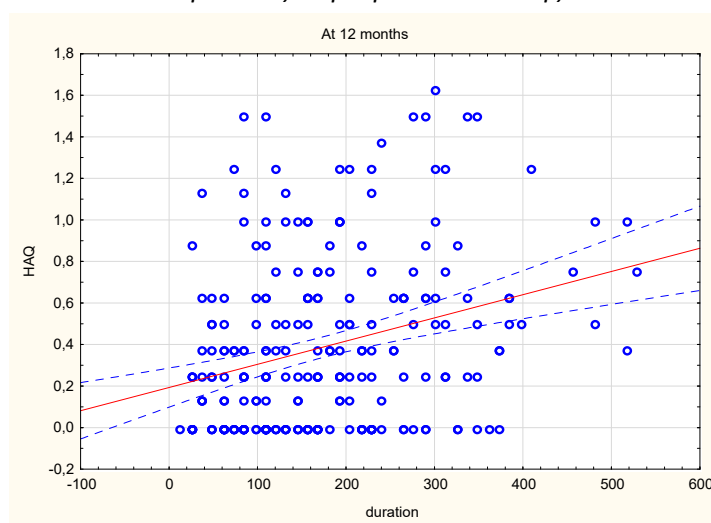
Γράφημα 52: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη HAQ στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



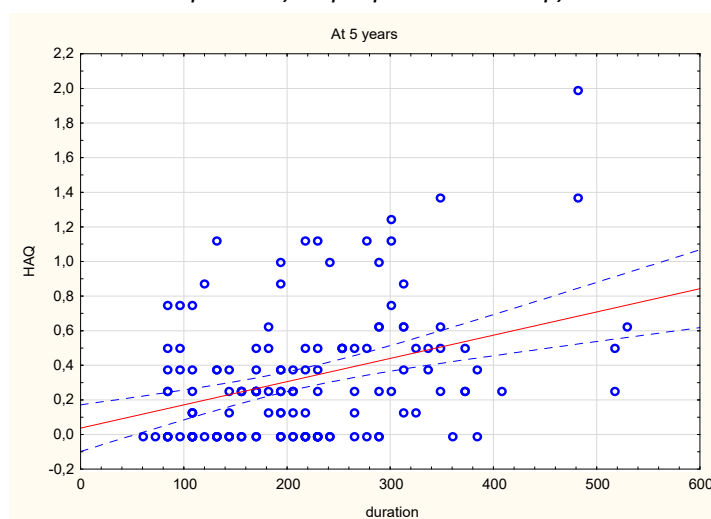
Γράφημα 53: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη HAQ στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 54: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη HAQ στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 55: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη HAQ στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



3.7. Ο δείκτης VAS

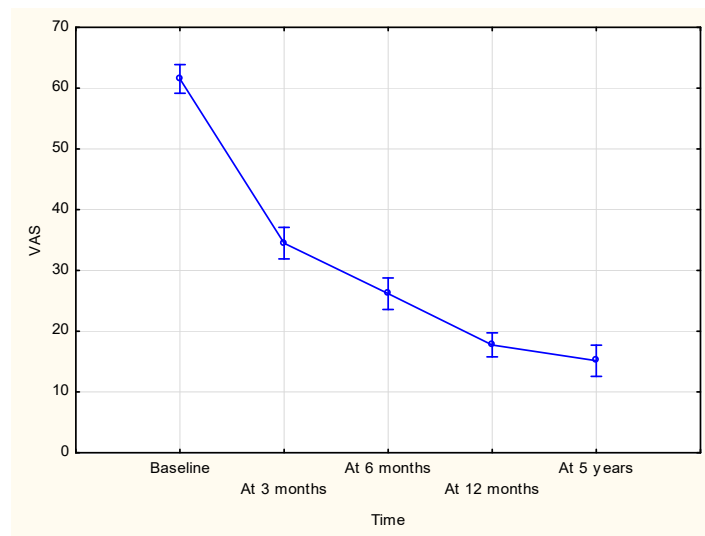
Η μελέτη του δείκτη VAS στη πορεία του χρόνου λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, το κάπνισμα και την επιλογή της θεραπείας δείχνει μία συνεχή πτωτική πορεία. Οι μέσες τιμές στα χρονιά σημεία ελέγχου του δείκτη με τις σταθερές αποκλίσεις φαίνονται στο πίνακα 47.

Πίνακας 47: Οι τιμές του δείκτη VAS στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	VAS		P value
	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	61,50787	19,09302	
3 μήνες	34,47934	20,56267	0,000026
6 μήνες	26,16867	20,69078	0,992020
1 χρόνο	17,74694	15,68835	0,000029
5 χρόνια	15,13986	15,54621	0,810592

Ειδικότερα ο δείκτης VAS δείχνει στατιστικά σημαντική μείωση από το σημείο πριν την έναρξη της θεραπείας στους 3 μήνες μετά τη θεραπεία (από 61,50 μειώθηκε στους 3 μήνες στο 34,50 $p<0,0001$). Στους 6 μήνες παρά τη περαιτέρω αριθμητική του μείωση (26,20) δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η μείωση του VAS στο 1 χρόνο ήταν στατιστικά σημαντική (17,75, $p<0,0001$). Τέλος στα 5 χρόνια η μείωση του VAS επίσης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η μειώσεις του δείκτη παρουσιάστηκαν ανεξαρτήτως του φύλου, της θεραπευτικής επιλογής και της συνήθειας του καπνίσματος. Η πορεία του δείκτη VAS απεικονίζεται στο γράφημα 56.

Γράφημα 56: Η πορεία του δείκτη VAS στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



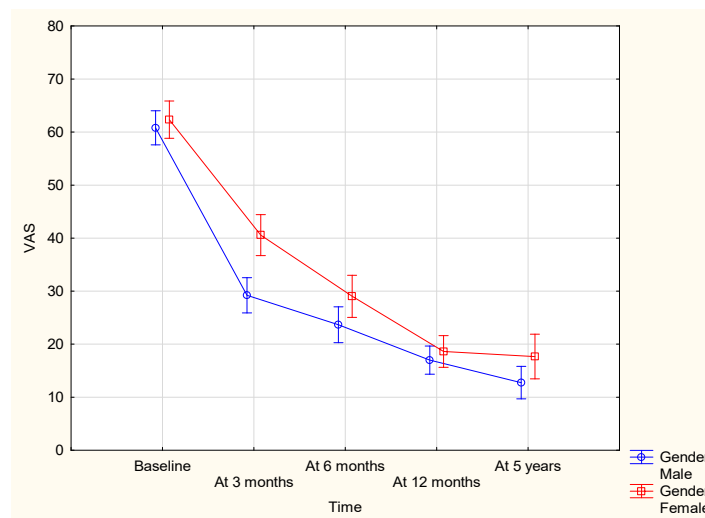
Η μονοπαραγοντική ανάλυση του δείκτη VAS λαμβάνοντας υπόψη το φύλο έδειξε ότι μεταξύ των δύο φύλων πριν την έναρξη της θεραπείας δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,99$). Στους 3 μήνες από την έναρξη στη θεραπεία διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ανδρών και γυναικών ($p<0,0001$). Ειδικότερα οι γυναίκες έχουν σχεδόν διπλάσιο VAS από τους άνδρες (40,50 και 29,20 αντιστοίχως). Στους 6 μήνες, 1 χρόνο και 5 χρόνια δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 φύλων στο δείκτη VAS ($p>0,05$). Οι τιμές του δείκτη VAS αναλυτικά καταγράφονται στο πίνακα 48.

Πίνακας 48: Οι τιμές του δείκτη VAS αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Φύλο	VAS		P value
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	Ανδρες	60,79562	19,03060	0,999925
	Γυναίκες	62,34188	19,21393	
3 μήνες	Ανδρες	29,22308	19,05775	0,000049
	Γυναίκες	40,58036	20,64005	
6 μήνες	Ανδρες	23,67669	19,65288	0,406992
	Γυναίκες	29,02586	21,55174	
1 χρόνο	Ανδρες	17,00000	15,48802	0,999892
	Γυναίκες	18,63393	15,94698	
5 χρόνια	Ανδρες	12,77027	13,20497	0.881352
	Γυναίκες	17,68116	17,45961	

Το γράφημα 57 απεικονίζει τη πορεία του δείκτη VAS στο χρόνο αναλόγως του φύλου.

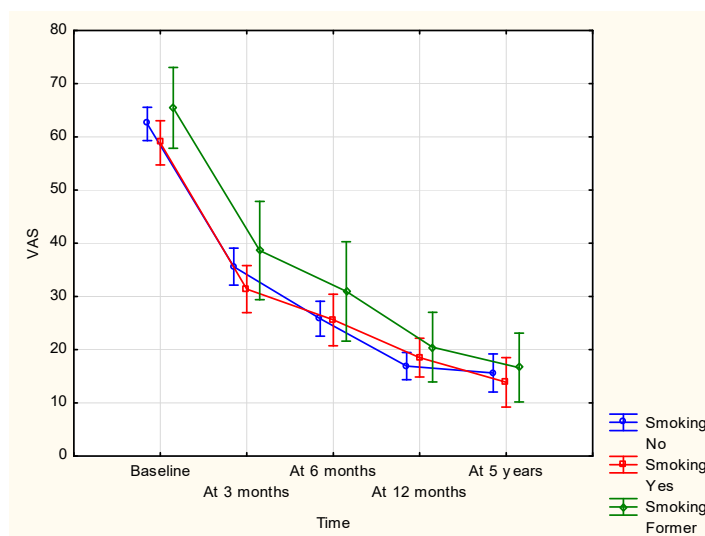
Γράφημα 57: Η πορεία του δείκτη VAS αναλόγως του φύλου στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Gender: φύλο, male: άνδρας, female: γυναίκα

Στη περαιτέρω ανάλυση λαμβάνοντας υπόψη τη συνήθεια του καπνίσματος και διαχωρίζοντας 3 ομάδες, τους πρώην καπνιστές, τους νυν καπνιστές και αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων. Η πορεία του δείκτη VAS απεικονίζεται στο γράφημα 58.

Γράφημα 58: Η πορεία του δείκτη VAS αναλόγως της συνήθειας του καπνίσματος στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



Smoking No: Μη καπνιστές, Smoking Yes: Καπνιστές, Smoking Former: Πρώην καπνιστές

Λαμβάνοντας υπόψη τη θεραπευτική επιλογή και τη πιθανή επίδραση στο δείκτη VAS το δείγμα των ασθενών διαχωρίστηκε σε 3 ομάδες, τους ασθενείς που έλαβαν συνθετικά ΤτΝΦ, βιολογικά ΤτΝΦ και συνδυαστική θεραπεία. Κατά την έναρξη δεν διαπιστώνονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων ($p=0,999$). Στους 3 μήνες ο δείκτης VAS παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ και αυτούς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ. Ειδικότερα για τους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ ο δείκτης VAS είναι $17,37 \pm 13,40$ και για τους ασθενείς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ $40,00 \pm 17,75$ ($p < 0,0001$). Η πτωτική πορεία του VAS συνεχίστηκε έως και τα 5 χρόνια χωρίς όμως να παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων όσον αφορά τις τιμές του δείκτη VAS ($p > 0,05$). Οι τιμές του δείκτη καταγράφονται στο πίνακα 49

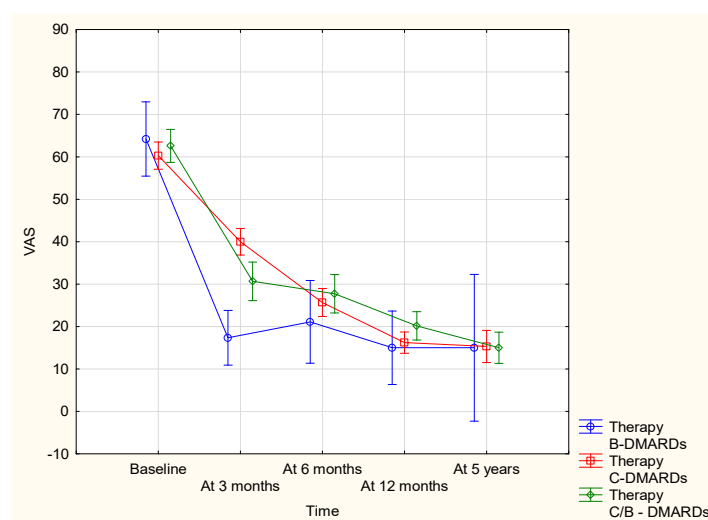
Πίνακας 49: Οι τιμές του δείκτη VAS αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	Θεραπεία	VAS		Pvalue
		Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)	
Baseline	bDMARD	64,21053	18,12481	0,999986
	c DMARD	60,29323	18,65345	
	b/c DMARD	62,58824	19,88400	
3 μήνες	b DMARD	17,36842	13,37166	0,000057
	c DMARD	40,00000	17,74260	
	b/c DMARD	30,65979	22,48003	
6 μήνες	b DMARD	21,11111	19,59558	0,999914
	c DMARD	25,66667	19,21460	
	b/c DMARD	27,75758	22,70804	

1 χρόνο	b DMARD	15,00000	17,40521	1,000000
	c DMARD	16,22835	14,25515	
	b/c DMARD	20,17000	16,90261	
5 χρόνια	b DMARD	15,00000	18,70829	1,000000
	c DMARD	15,31667	14,63394	
	b/c DMARD	15,01316	16,15796	

Η πορεία του δείκτη VAS απεικονίζεται στο γράφημα 59.

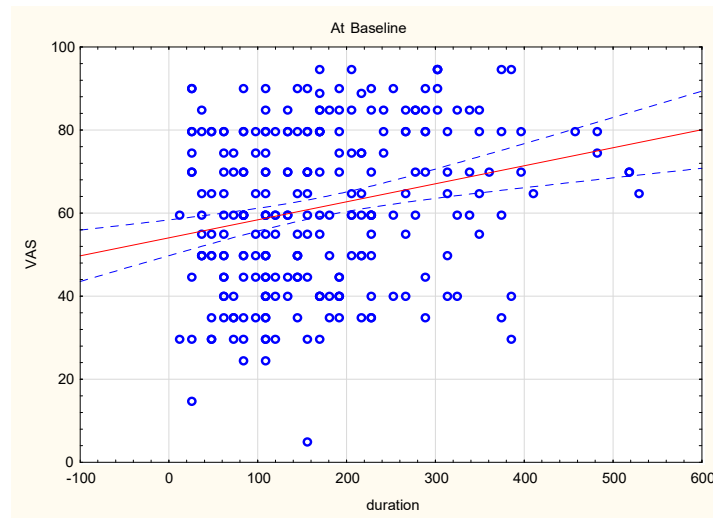
Γράφημα 59: Η πορεία του δείκτη VAS αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στα 5 έτη παρακολούθησης της ομάδας ανάλυσης



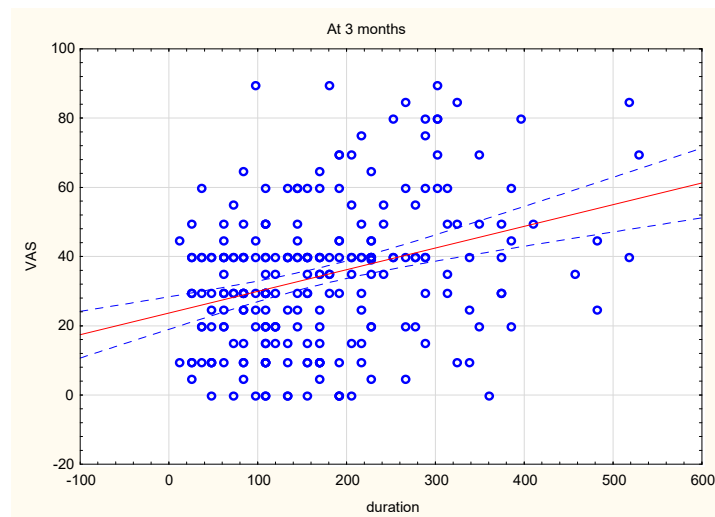
B-DMARDs: βιολογικά ΤτΝΦ, C-DMARDs: συνθετικά ΤτΝΦ, C/BDMARDs: συνδυαστική θεραπεία με ΤτΝΦ

Ομοίως με τους προαναφερθέντες δείκτες και στο δείκτη VAS υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του ενεργότητας της νόσου και της διάρκειας νόσου. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια νόσου τόσο μεγαλύτερη είναι και η ενεργότητα και κατά συνέπεια οι τιμές του δείκτη VAS ($p < 0,0001$). Τα διαγράμματα διασποράς 60-64 απεικονίζουν τη συγκεκριμένη θετική συσχέτιση.

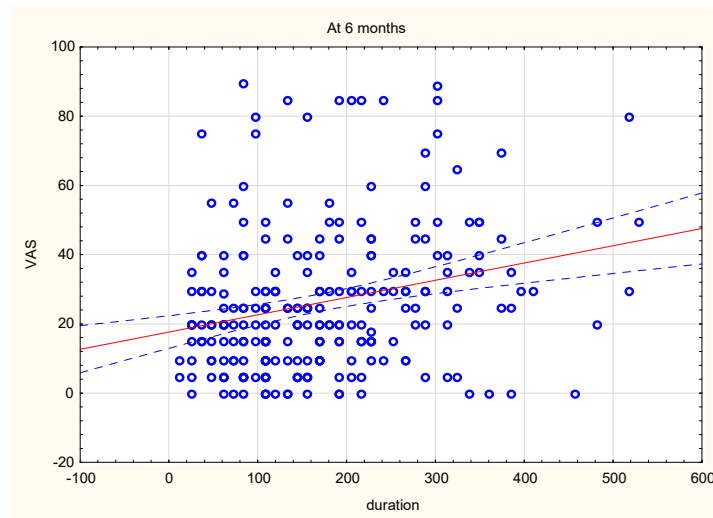
Γράφημα 60: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη VAS πριν την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



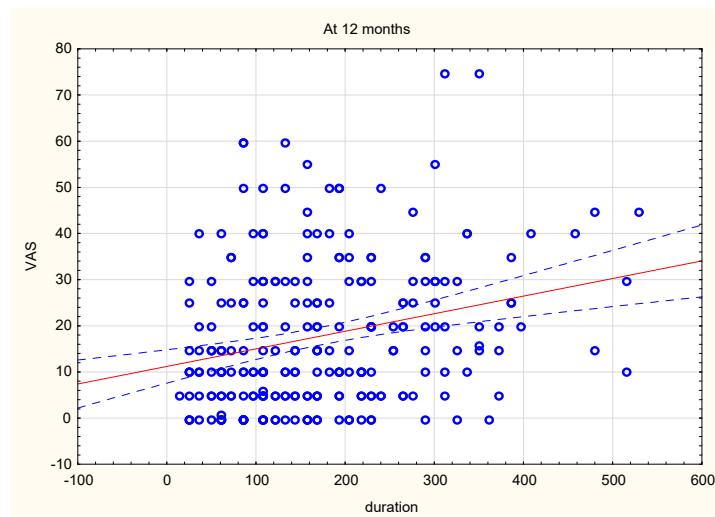
Γράφημα 61: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη VAS στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



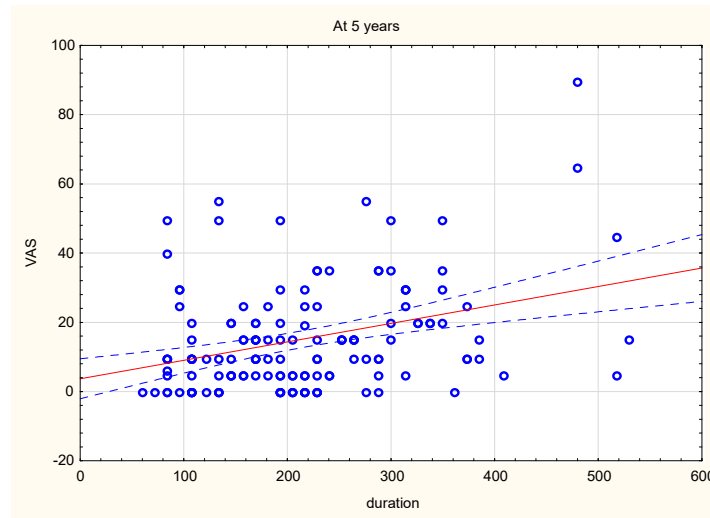
Γράφημα 62: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη VAS στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 63: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη VAS στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



Γράφημα 64: Συσχέτιση της διάρκειας νόσου με το δείκτη VAS στα 5 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης



4. Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με ΨΑ

Στη παρούσα μελέτη διερευνήθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΨΑ και η πιθανή επίδραση που μπορεί να έχουν σε αυτό επιδημιολογικοί παράγοντες όπως η ηλικία, ο ΔΜΣ, η διάρκεια νόσου αλλά και η ενεργότητα της νόσου όπως αυτή αποτυπώνεται από τους δείκτες ενεργότητας.

4.1. Λιπίδια και επιδημιολογικοί παράγοντες

Μετρήθηκαν η ολική χοληστερίνη (CHOL), τα τριγλυκερίδια (TGL), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) και τέλος η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) πριν έναρξη της θεραπείας, στους 6 μήνες, 1 χρόνο, 5 χρόνια και στη τελευταία εξέταση παρακολούθησης των ασθενών που καταγράφηκε στη κλινική. Οι τιμές συσχετίστηκαν με την ηλικία, ο ΔΜΣ, τη διάρκεια νόσου και την ενεργότητα της νόσου.

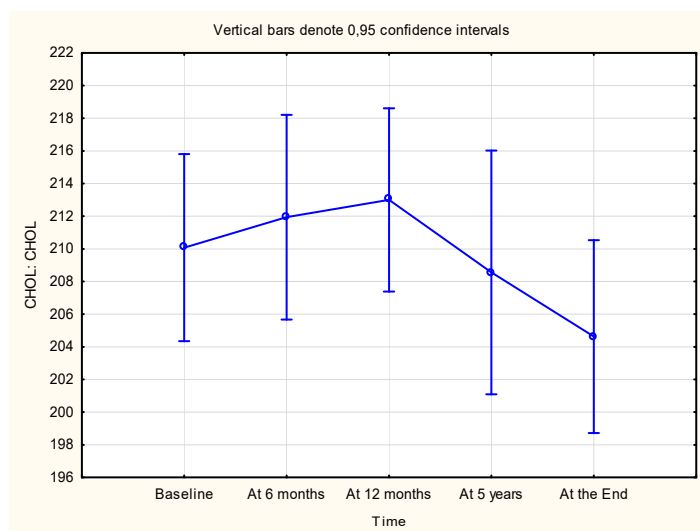
4.1.1. CHOL και επιδημιολογικές παράμετροι

Οι μέσες τιμές της CHOL και ο αριθμός των ασθενών για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα φαίνονται στον πίνακα 50 και απεικονίζονται στο γράφημα 65.

Πίνακας 50: Οι τιμές του δείκτη CHOL της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	CHOL		
	Αριθμός ασθενών	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)
Baseline	219	210,08	43,04
6 μήνες	209	211,79	45,78
1 χρόνο	217	212,91	41,79
5 χρόνια	128	208,56	42,69
Τέλος παρακολ/σης	148	204,96	36,34

Γράφημα 65: Η πορεία των τιμών της CHOL στα 5 της ομάδας ανάλυσης



Η συσχέτιση των τιμών της CHOL με την ηλικία, το ΔΜΣ και τη διάρκεια νόσου έδειξε ενδιαφέροντα αποτελέσματα καθώς παρουσιάστηκε σε όλα τα χρονικά σημεία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, το ΔΜΣ και τη διάρκεια νόσου (Baseline, στους 6 μήνες, 1 χρόνο και 5 χρόνια) με εξαίρεση το χρονικό σημείο του τέλους παρακολούθησης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την έναρξη της παρακολούθησης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσο αφορά τα επίπεδα της CHOL και του ΔΜΣ. Οι τιμές της CHOL ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν καθώς και τα p-values καταγράφονται στο πίνακα 51.

Πίνακας 51: Συσχετίσεις των τιμών της CHOL με τις επιδημιολογικές παραμέτρους

Χρονικό σημείο		CHOL	Ηλικία	ΔΜΣ	Διάρκεια νόσου
Baseline	Pearson Correlation	1	0,146*	0,103	0,166*
	P value		0,031	0,127	0,014
	No of patients	219	219	219	219
6 μήνες	Pearson Correlation	1	0,168*		
	P value		0,015	0,048	0,000
	No of patients	209	209	209	209

1 χρόνος	Pearson Correlation	1	0,238**	0,145	0,152*
	P value		0,000	0,041	0,025
	No of patients	217	217	217	217
5 χρόνια	Pearson Correlation	1	0,184	0,191	0,242**
	P value		0,000	0,041	0,025
	No of patients	128	128	128	128
Τέλος παρακολούθησης	Pearson Correlation	1	0,079	-0,027	0,120
	P value		0,340	0,748	0,146
	No of patients	148	148	148	148

4.1.2. HDL και επιδημιολογικές παράμετροι

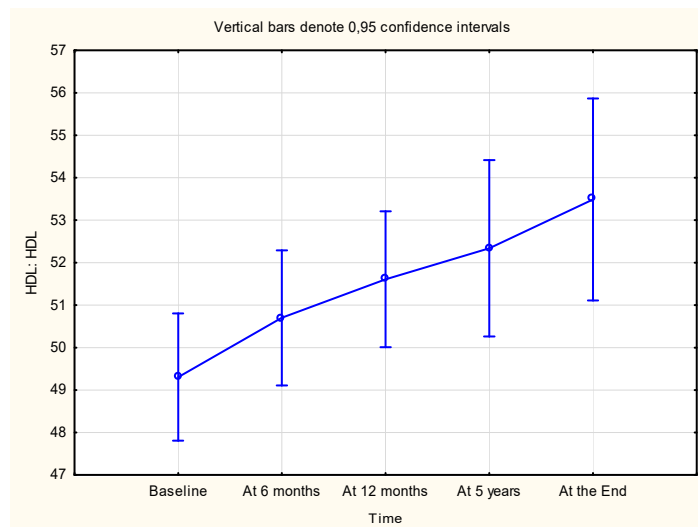
Οι μέσες τιμές τη HDL και ο αριθμός των ασθενών για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα καταγράφονται στο πίνακα 52.

Πίνακας 52: Οι τιμές του δείκτη HDL της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	HDL		
	Αριθμός ασθενών	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (±SD)
Baseline	219	49,31	11,25
6 μήνες	208	50,74	11,61
1 χρόνο	216	51,63	11,88
5 χρόνια	127	52,34	11,83
Τέλος παρακολ/σης	146	53,59	14,49

Στις τιμές της HDL παρατηρείται μία σταδιακή αύξηση της στη πορεία του χρόνου η οποία γίνεται στατιστικά σημαντική μεταξύ baseline και στο τέλος παρακολούθησης ($p=0.006$). Η πορεία των επιπέδων της HDL απεικονίζεται στο γράφημα 66.

Γράφημα 66: Η πορεία των τιμών της HDL της ομάδας ανάλυσης



Η συσχέτιση των τιμών της HDL δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ΔΜΣ, την ηλικία και τη διάρκεια νόσου σε κανένα από τα χρονικά σημεία που μελετήθηκε (baseline, 6 μήνες, 1 χρόνο, 5 χρόνια και τέλος στη τελευταία εξέταση). Οι συσχετίσεις των τιμών με τις επιδημιολογικές παραμέτρους που μελετήθηκαν καταγράφονται στο πίνακα 53.

Πίνακας 53: Συσχετίσεις των τιμών της HDL με τις επιδημιολογικές παραμέτρους

Χρόνικο σημείο		HDL	Ηλικία	ΔΜΣ	Διάρκεια νόσου
Baseline	Pearson Correlation	1	0,075	-0,055	-0,017
	P value		0,269	0,422	0,806
	No of patients	219	219	219	219
6 μήνες	Pearson Correlation	1	0,073	-0,029	-0,043
	P value		0,293	0,675	0,536
	No of patients	208	208	208	208
1χρόνος	Pearson Correlation	1	0,123	-0,034	-0,022
	P value		0,072	0,620	0,743
	No of patients	216	216	216	216
5 χρόνια	Pearson Correlation	1	-0,012	-0,070	0,043
	P value		0,895	0,431	0,633
	No of patients	127	127	127	127
Τέλος παρακολούθησης	Pearson Correlation	1	0,041	-0,134	0,022
	P value		0,625	0,107	0,792
	No of patients	146	146	146	146

4.1.3. LDL και επιδημιολογικές παράμετροι

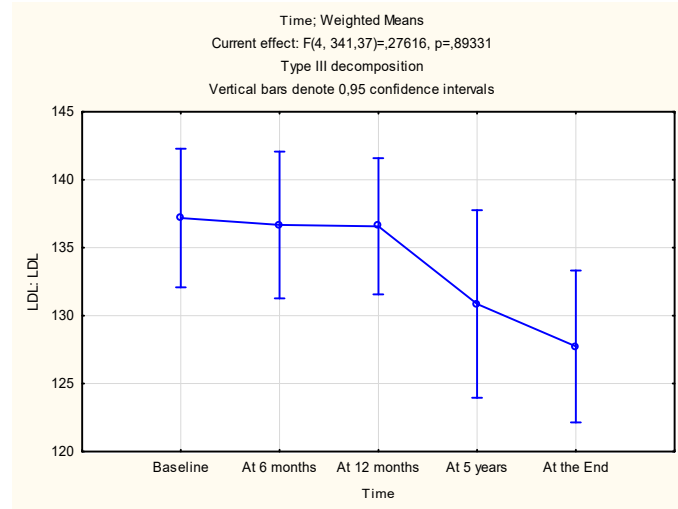
Οι τιμές της LDL όπως αυτές καταγράφηκαν στη συγκεκριμένη κοόρτη ασθενών καθώς και ο αριθμός των ασθενών στα συγκεκριμένα χρονικά σημεία καταγράφονται στο πίνακα 54.

Πίνακας 54: Οι τιμές του δείκτη LDL της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	LDL		
	Αριθμός ασθενών	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)
Baseline	219	137,19	38,30
6 μήνες	209	136,53	39,43
1 χρόνο	217	136,50	37,32
5 χρόνια	128	130,86	39,42
Τέλος παρακολ/σης	147	127,97	34,12

Οι τιμές της LDL διαγράφουν μία σχετικά σταθερή πορεία με μικρές αυξομειώσεις έως το πρώτο χρόνο από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια ακολουθούν μία μικρή αλλά σταθερή μείωση στη πορεία του χρόνου. Αναλυτικότερα η πορεία των τιμών απεικονίζεται στο γράφημα 67.

Γράφημα 67: Η πορεία των τιμών της LDL της ομάδας ανάλυσης



Από τους ελέγχους των συσχετίσεων μεταξύ των τιμών της LDL των συγκεκριμένων ασθενών με την ηλικία, το ΔΜΣ και τη διάρκεια νόσου διαπιστώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της LDL και της ηλικίας και της διάρκειας νόσου με εξαίρεση τιμής της LDL και της ηλικίας και του ΔΜΣ κατά την έναρξη. Ειδικότερα όσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία και η διάρκεια νόσου τόσο μεγαλύτερες ήταν οι τιμές της LDL. Οι τιμές της LDL και του δείκτη μάζας σώματος δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Ο πίνακας 55 παρουσιάζει αναλυτικά τις τιμές και τις συσχετίσεις.

Πίνακας 55: Συσχετίσεις των τιμών της LDL με τις επιδημιολογικές παραμέτρους

Χρόνικο σημείο		LDL	Ηλικία	ΔΜΣ	Διάρκεια νόσου
Baseline	Pearson Correlation	1	0,111	0,106	0,186**
	P value		0,100	0,119	0,006
	No of patients	219	219	219	219
6 μήνες	Pearson Correlation	1	0,160*	0,097	0,256**
	P value		0,021	0,161	0,000
	No of patients	209	209	209	209
1χρόνος	Pearson Correlation	1	0,188**	0,074	0,166*
	P value		0,005	0,276	0,014
	No of patients	217	217	217	217
5 χρόνια	Pearson Correlation	1	0,173	0,055	0,272**
	P value		0,039	0,536	0,002
	No of patients	128	128	128	128

Τέλος παρακολούθησης	Pearson Correlation	1	0,024	0,048	0,077
	P value		0,767	0,560	0,348
	No of patients	149	149	149	149

4.1.4. TGL και επιδημιολογικές παράμετροι

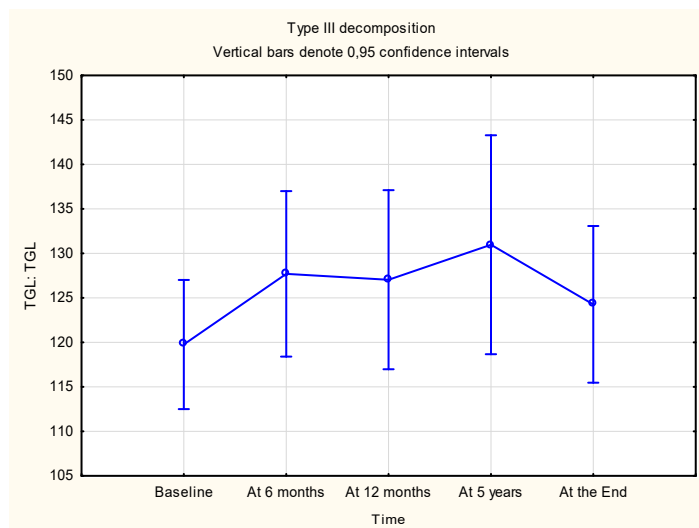
Οι μέση τιμή των TGL και ο αριθμός των ασθενών καταγράφονται στο πίνακα 56.

Πίνακας 56: Οι τιμές του δείκτη TGL της ομάδας ανάλυσης

Χρονικό Σημείο	TGL		
	Αριθμός ασθενών	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (\pm SD)
Baseline	219	119,76	54,50
6 μήνες	208	127,47	67,76
1 χρόνο	217	126,88	74,87
5 χρόνια	128	130,97	70,30
Τέλος παρακολ/σης	146	124,44	53,51

Η πορεία της μέσης τιμής των TGL στη πορεία του χρόνου απεικονίζεται στο γράφημα 68 και αναδεικνύει μία πορεία μικρών αυξομειώσεων.

Γράφημα 68: Η πορεία των τιμών των TGL της ομάδας ανάλυσης



Οι συσχετίσεις των τιμών των TGL με την ηλικία, το ΔΜΣ και τέλος με τη διάρκεια νόσου έδειξαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση των TGL με το ΔΜΣ. Ειδικότερα όσο μεγαλύτερες ήταν οι τιμές των TGL τόσο μεγαλύτερες ήταν οι τιμές του ΔΜΣ για όλα τα προκαθορισμένα χρονιά σημεία με εξαίρεση το σημείο έναρξης της παρακολούθησης. Για τις παραμέτρους της ηλικίας και της διάρκειας νόσου δεν αναδείχθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά. Στο πίνακα 57 καταγράφονται οι παραπάνω συσχετίσεις.

Πίνακας 57: Συσχετίσεις των τιμών της TGL με τις επιδημιολογικές παραμέτρους

Χρόνικο σημείο		TGL	Ηλικία	ΔΜΣ	Διάρκεια νόσου
Baseline	Pearson Correlation	1	0,108	0,094	0,022
	P value		0,111	0,164	0,747
	No of patients	219	219	219	219
6 μήνες	Pearson Correlation	1	0,063	0,193**	0,109
	P value		0,367	0,005	0,117
	No of patients	208	208	208	208
1χρόνος	Pearson Correlation	1	0,092	0,160*	0,033
	P value		0,176	0,018	0,628
	No of patients	217	217	217	217
5 χρόνια	Pearson Correlation	1	0,100	0,175	-0,072
	P value		0,260	0,028	0,422
	No of patients	128	128	128	128
Τέλος παρακολούθησης	Pearson Correlation	1	0,054	0,020	0,168*
	P value		0,514	0,812	0,043
	No of patients	146	146	146	146

4.2. Λιπίδια και φαρμακευτική αγωγή με ΤτΝΦ

Μελετήθηκε η πιθανή επίδραση που μπορεί να έχει η φαρμακευτική αγωγή με ΤτΝΦ (βιολογικά, συνθετικά και συνδυασμό ΤτΝΦ) στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και ειδικότερα στα επίπεδα της CHOL, HDL, LDL και τέλος στα TGL.

4.2.1. CHOL και φαρμακευτική αγωγή με ΤτΝΦ

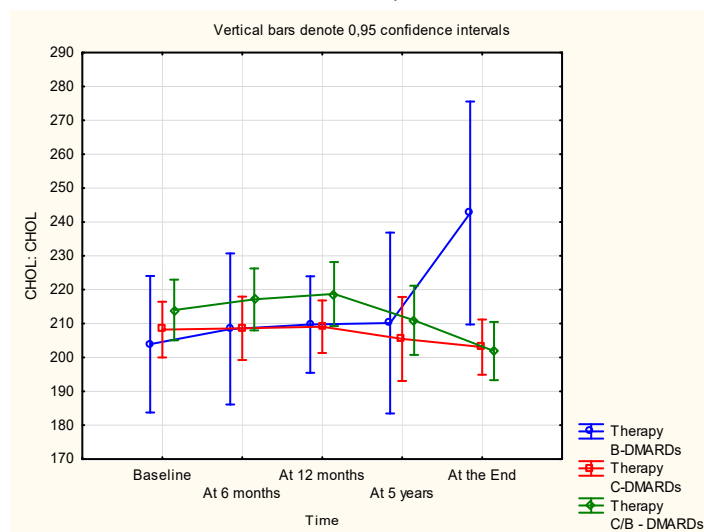
Η μελέτη πιθανής συσχέτισης των επιπέδων της CHOL με την επιλογή της θεραπείας (βιολογικά, συνθετικά και συνδυασμό ΤτΝΦ) στους ασθενείς με ΨΑ με ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με μεικτά μοντέλα δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα καταγραφόμενα επίπεδα της CHOL. Αναλυτικότερα οι μέσες τιμές της CHOL αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στους ασθενείς της κοόρτης καταγράφονται στο πίνακα 58.

Πίνακας 58: Συσχέτιση των τιμών της CHOL με τη θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με ΨΑ της ομάδας ανάλυσης

CHOL			Αριθμός	Μέση τιμή	Standard Deviation	
Time	Baseline	Therapy	B-DMARDs	19	203,89	41,77
			C-DMARDs	115	208,22	44,44
			C/B - DMARDs	85	213,98	41,52
	At 6 months	Therapy	B-DMARDs	18	208,39	44,84
			C-DMARDs	108	208,59	48,94
			C/B - DMARDs	83	216,70	41,65
	At 12 months	Therapy	B-DMARDs	17	209,71	27,69
			C-DMARDs	112	209,05	41,47
			C/B - DMARDs	88	218,43	44,14
	At 5 years	Therapy	B-DMARDs	7	210,14	28,86
			C-DMARDs	55	205,47	45,88
			C/B - DMARDs	66	210,97	41,48
A the end	Therapy	B-DMARDs	8	242,63	39,38	
		C-DMARDs	69	203,77	34,01	
		C/B - DMARDs	71	201,87	36,36	

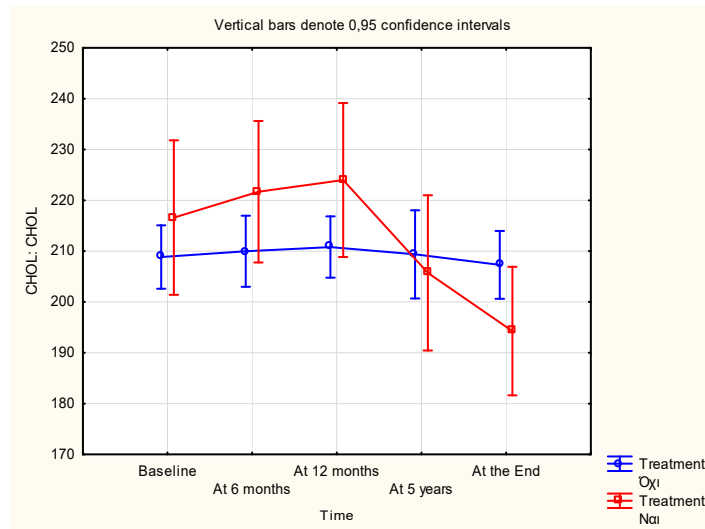
Το γράφημα 69 δείχνει τη πορεία των τιμών της CHOL στο χρόνο αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής.

Γράφημα 69: Η πορεία των τιμών της CHOL αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στην ομάδα ανάλυσης



Όταν οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή και αυτούς που δεν λαμβάνουν φάνηκε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή καταγράφουν χαμηλότερες τιμές χοληστερίνης σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν αλλά δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Θα πρέπει να σημειωθεί το γεγονός ότι οι ασθενείς που μπήκαν σε υπολιπιδαιμική αγωγή ξεκινάνε με υψηλότερες τιμές CHOL. Η πορεία των τιμών στο χρόνο μεταξύ των δύο ομάδων φαίνεται στο γράφημα 70.

Γράφημα 70: Η πορεία των τιμών της CHOL αναλόγως της λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής στην ομάδα ανάλυσης



4.2.2. HDL και φαρμακευτική αγωγή με ΤτΝΦ

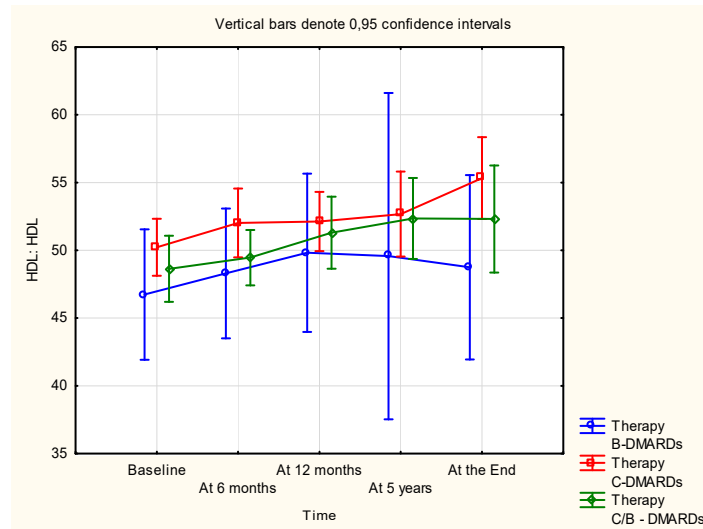
Στη μελέτη των ασθενών αναλόγως τηςθεραπείας που λαμβάνουν και την πιθανή επίδραση που μπορεί να έχει στη τιμή της HDLφαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των 3 θεραπευτικών ομάδων. Η μέση τιμή της HDL και ο αριθμός των ασθενών καταγράφονται στον πίνακα 59.

Πίνακας 59: Συσχέτιση των τιμών της HDL με τη θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με ΨΑ της ομάδας ανάλυσης

HDL			Αριθμός	Μέση τιμή	Standard Deviation	
Time	Baseline	Therapy	B-DMARDs	19	46,74	9,98
			C-DMARDs	115	50,23	11,39
			C/B - DMARDs	85	48,64	11,30
	At 6 months	Therapy	B-DMARDs	17	48,29	9,31
			C-DMARDs	108	52,02	13,32
			C/B - DMARDs	83	49,58	9,31
	At 12 months	Therapy	B-DMARDs	17	49,82	11,36
			C-DMARDs	111	52,13	11,60
			C/B - DMARDs	88	51,34	12,41
	At 5 years	Therapy	B-DMARDs	7	49,57	13,02
			C-DMARDs	55	52,67	11,61
			C/B - DMARDs	65	52,35	12,04
A the end	Therapy	B-DMARDs	8	48,75	8,14	
		C-DMARDs	67	55,52	12,27	
		C/B - DMARDs	71	52,31	16,68	

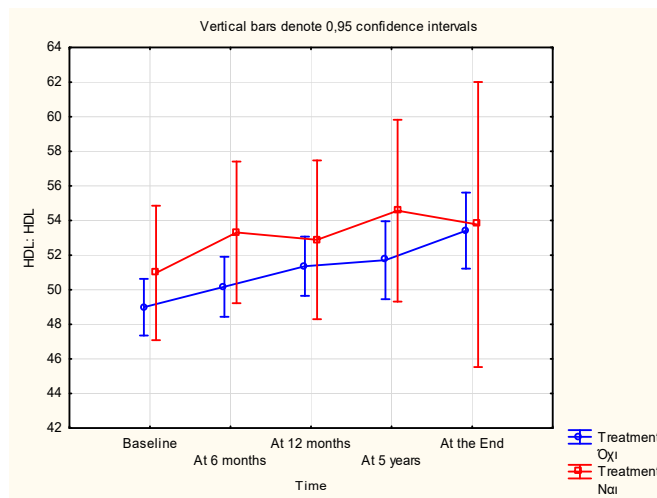
Η πορεία της HDL στο χρόνο αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής απεικονίζεται στο γράφημα 71.

Γράφημα 71: Η πορεία των τιμών της HDL αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στην ομάδας ανάλυσης



Στο διαχωρισμό των ομάδων αναλόγως της λήψης ή όχι υπολιπιδαιμικής αγωγής επίσης δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές αλλά και σε αυτή τη περίπτωση οι ασθενείς που είναι σε υπολιπιδαιμική αγωγή ξεκινάνε με πιο υψηλές τιμές HDL. Η πορεία των τιμών απεικονίζεται στο γράφημα 72.

Γράφημα 72: Η πορεία των τιμών της HDL αναλόγως της λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής στην ομάδας ανάλυσης



4.2.3. LDL και φαρμακευτική αγωγή με ΤτΝΦ

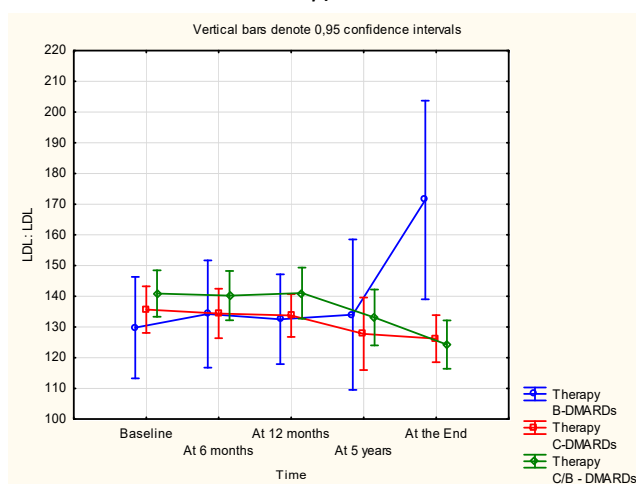
Η συσχέτιση των επιπέδων της LDL στη πορεία του στη συγκεκριμένη κοόρτη των ασθενών με ΨΑ δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την θεραπευτική επιλογή. Ειδικότερα σε κανένα προκαθορισμένο χρονικό σημείο και για καμία θεραπευτική ομάδα (βιολογικά, συνθετικά και συνδυασμό ΤτΝΦ). Ο πίνακας 60 αποτυπώνει της μέσες τιμές της LDL και το πλήθος των ασθενών.

Πίνακας 60: Συσχέτιση των τιμών της LDL με τη θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με ΨΑ της ομάδας ανάλυσης

LDL				Αριθμός	Μέση τιμή	Standard Deviation
Time	Baseline	Therapy	B-DMARDs	19	129,79	34,34
			C-DMARDs	115	135,67	41,06
			C/B - DMARDs	85	140,89	35,18
	At 6 months	Therapy	B-DMARDs	18	134,22	35,11
			C-DMARDs	108	134,39	42,31
			C/B - DMARDs	83	139,82	36,54
	At 12 months	Therapy	B-DMARDs	17	132,53	28,39
			C-DMARDs	112	133,73	37,16
			C/B - DMARDs	88	140,80	38,94
	At 5 years	Therapy	B-DMARDs	7	134,00	26,50
			C-DMARDs	55	127,78	43,69
			C/B - DMARDs	66	133,09	37,04
A the end	Therapy	B-DMARDs	8	171,38	38,72	
		C-DMARDs	69	126,62	31,65	
		C/B - DMARDs	72	124,44	33,06	

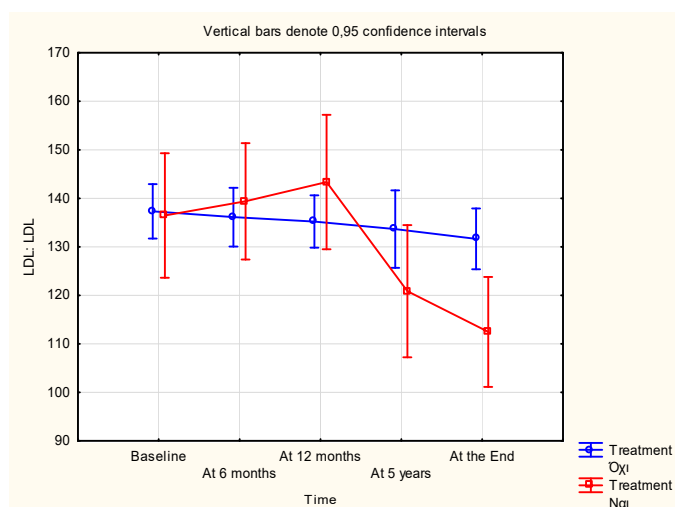
Στο γράφημα 73 αποτυπώνεται η πορεία των επιπέδων της LDL στις 3 θεραπευτικές ομάδες.

Γράφημα 73: Η πορεία των τιμών της LDL αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στην ομάδα ανάλυσης



Ο διαχωρισμός των ασθενών με βάση τη λήψη ή όχι υπολιπιδαιμικής αγωγής αναδεικνύει στατιστικά σημαντική μείωση της LDL για τους ασθενείς που λαμβάνουν την αγωγή. Το γράφημα 74 απεικονίζει τις 2 θεραπευτικές ομάδες.

Γράφημα 74: Η πορεία των τιμών της LDL αναλόγως της λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής στην ομάδα ανάλυσης



4.2.4. TGL και φαρμακευτική αγωγή με ΤτΝΦ

Η μελέτη συσχέτισης των επιπέδων των TGL με τη επιλογή της θεραπείας δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με καμία θεραπευτική ομάδα σε κανένα χρονικό σημείο. Οι τιμές των TGL και το πλήθος των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα καταγράφονται στον πίνακα 61.

Πίνακας 61: Συσχέτιση των τιμών της TGL με τη θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με ΨΑ της ομάδας ανάλυσης

TGL				Αριθμός	Μέση τιμή	Standard Deviation
Time	Baseline	Therapy	B-DMARDs	19	139,47	56,49
			C-DMARDs	115	113,37	45,72
			C/B - DMARDs	85	124,01	63,44
	At 6 months	Therapy	B-DMARDs	18	144,78	98,37
			C-DMARDs	107	116,31	51,32
			C/B - DMARDs	83	138,10	76,39
	At 12 months	Therapy	B-DMARDs	17	138,65	82,86
			C-DMARDs	112	120,10	63,04
			C/B - DMARDs	88	133,23	86,36
	At 5 years	Therapy	B-DMARDs	7	135,29	42,37
			C-DMARDs	55	127,04	68,89
			C/B - DMARDs	66	133,79	74,34
A the end	Therapy	B-DMARDs	8	114,25	41,30	
		C-DMARDs	67	121,60	54,01	
		C/B - DMARDs	71	128,27	54,56	

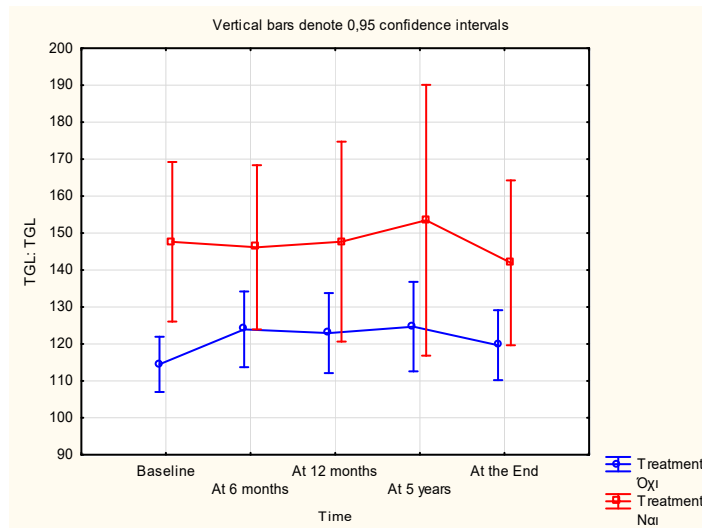
Η πορεία των επιπέδων των TGL στο χρόνο στα προκαθορισμένα χρονικά σημεία αποτυπώνονται στο γράφημα 75.

Γράφημα 75: Η πορεία των τιμών της TGL αναλόγως της θεραπευτικής επιλογής στην ομάδα ανάλυσης



Ο διαχωρισμός των ασθενών σε 2 θεραπευτικές ομάδες αναλόγως της λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής επίσης δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις η πορεία των επιπέδων των TGL στο χρόνο απεικονίζεται στο γράφημα 76.

Γράφημα 76: Η πορεία των τιμών της TGL αναλόγως της λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής στην ομάδα ανάλυσης



Λιπίδια και ενεργότητα νόσου

Στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε στατιστική ανάλυση για τη διερεύνηση της πιθανής επίδρασης της ενεργότητας της νόσου στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΨΑ. Ειδικότερα μελετήθηκαν στη πορεία του χρόνου (Baseline, 6 μήνες, 1 χρόνο και 5 χρόνια) τα επίπεδα της CHOL, HDL, LDL, TGL και συσχετίστηκαν με τους δείκτες ενεργότητας και ειδικότερα με το DAS 28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, VAS, CRP και τέλος TKE. Η συσχέτιση έδειξε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της HDL με όλους τους δείκτες ενεργότητας πλην της TKE στον 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας. Ειδικότερα όσο μικρότερη ήταν η ενεργότητα της νόσου τόσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα της HDL. Για τη CHOL, LDL και τα TGL δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχέτισεις ($p > 0.05$). Οι συσχέτισεις καταγράφονται στο πίνακα 62.

Πίνακας 62: Συσχέτιση της ενεργότητας της νόσου με το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών της ομάδας ανάλυσης

Χρόνιο σημείο	HDL	PASI	DAS_28_CRP	DAS_28_TKE	BASFI	BASDAI	HAQ	VAS	CRP	TKE
Baseline	Pearson Correlation	1	-0.033	0.022	0.061	-0.089	-0.124	-0.049	-0.070	0.042
	P value		0.629	0.748	0.370	0.189	0.067	0.469	0.301	0.132
	No of patients	219	219	219	219	219	219	219	219	219
6 μήνες	Pearson Correlation	1	-0.022	0.011	0.035	-0.042	0.024	-0.051	0.027	0.024
	P value		0.749	0.879	0.613	0.553	0.735	0.464	0.697	0.327
	No of patients	208	206	207	206	206	206	206	206	207
1 χρόνος	Pearson Correlation	1	-0,139*	-0,245**	-0,149*	-0,127	-0,139*	-0,174*	0,210*	-0,206*
	P value		0.041	0.000	0.029	0.062	0.041	0.011	0.002	0.002
	No of patients	216	215	215	215	215	215	215	215	215
5 χρόνια	Pearson Correlation	1	-0.144	-0.104	-0.081	-0.074	-0.171	-0.110	-0.100	-0.120
	P value		0.106	0.247	0.368	0.407	0.054	0.218	0.262	0.074
	No of patients	127	127	127	127	127	127	127	127	127
Τέλος παρακολούθησης	Pearson Correlation	1	-0.044	0.002	-0.013	-0.011	-0.068	0.012	-0.020	-0.028
	P value		0.599	0.980	0.880	0.895	0.419	0.883	0.811	0.735
	No of patients	146	144	145	143	144	144	143	145	145

Συζήτηση

Στη συγκεκριμένη κοόρτη ασθενών με ΨΑ, 178 (43%) ασθενείς ήταν γυναίκες και 233 (57%) άνδρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56 ± 14 έτη. Η μέση ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης ήταν 36 ± 15 ετών και η μέση ηλικία εμφάνισης της ΨΑ 43 ± 14 έτη. Το μεσοδιάστημα μεταξύ εμφάνισης ψωρίασης και ΨΑ στο σύνολο των ασθενών είναι $6,5\pm 9$ έτη. Στη συγκεκριμένη κοόρτη με ΨΑ υπήρξε διαφοροποίηση μεταξύ των ανδρών και των γυναικών όσο αφορά το μεσοδιάστημα μεταξύ εμφάνισης ψωρίασης και ΨΑ. Συγκεκριμένα στις γυναίκες το μεσοδιάστημα ήταν σημαντικά μικρότερο σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς ($7,20\pm 8,86$ έτη vs $5,75\pm 8,26$ έτη $p=0.041$). Στη διεθνή βιβλιογραφία καταγράφεται μία τάση η οποία είναι σύμφωνη με το αποτέλεσμα της μελέτης μας καθώς δεδομένα υποστηρίζουν ότι στους άνδρες ασθενείς είναι πιθανότερη η μεγαλύτερη διάρκεια ψωρίασης έως την εμφάνιση της αρθρίτιδας[434].

Η ΨΑ στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών εμφανίζεται κυρίως ως ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα. Ειδικότερα, από το σύνολο των ασθενών, στο 41,61% εμφανίστηκε ως ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, συμμετρική πολυαρθρίτιδα εμφάνισε το 24,57%. Αρθρίτιδα των άπω ΦΦ αρθρώσεων εμφάνισε το 3,16% και τέλος μόνο με ενθεσίτιδα ή δακτυλίτιδα εκδηλώθηκε η νόσος στο 4,39% των ασθενών. Η προσβολή μόνο του αξονικού σκελετού με κλινική εικόνα σπονδυλίτιδας διαπιστώθηκε στο 6,81% ενώ συνδυασμός προσβολής των περιφερικών αρθρώσεων και του αξονικού σκελετού διαπιστώθηκε στο 19,46% των ασθενών. Δακτυλίτιδα εμφάνισε το 22, 38% και ενθεσίτιδα το 10,22%.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης κοόρτης ασθενών συμβαδίζουν με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Η ΨΑ με βάση τη βιβλιογραφία εμφανίζεται στους ενήλικες στη 3^η με 5^η δεκαετία της ζωής [435]. Επίσης και οι κλινικοί υπότυποι της νόσου συμβαδίζουν με τη βιβλιογραφία καθώς σήμερα είναι κατανοητό ότι τουλάχιστον κατά την έναρξη η ΨΑ εμφανίζεται ως ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα με ποσοστά που κυμαίνονται από 40 έως 60% [4,70,436] με 2^ο σε συχνότητα κλινικό υπότυπο τη συμμετρική αρθρίτιδα [71] με του υπόλοιπους υπότυπους να συναντώνται σπανιότερα. Τα δεδομένα δεν διαφοροποιούνται και όσο αφορά την αξονική προσβολή των ασθενών με ΨΑ. Ειδικότερα είναι πλέον ευρέως αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα ότι εικόνα ψωριασικής σπονδυλίτιδας (μόνο αξονική προσβολή) συναντάται στο 5% των ασθενών με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται στη πορεία του χρόνου καθώς παρουσιάζεται αξονική προσβολή και στους ασθενείς με περιφερική προσβολή [79,80,81,82,437,438].

Στη βιβλιογραφία η δακτυλίτιδα καταγράφεται περίπου στο 22% των ασθενών με ΨΑ [439], ποσοστό που ταυτίζεται με το ποσοστό εμφάνιση της δακτυλίτιδας στη συγκεκριμένη κοόρτη. Η ενθεσίτιδα καταγράφεται από τη βιβλιογραφία με σαφώς μεγαλύτερη συχνότητα η οποία αγγίζει

περίπου το 1/3 των ασθενών με ΨΑ [103,104]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η συχνότητα της ενθεσίτιδας όπως προαναφέρθηκε, είναι 10% η διαφορά αυτή κατά κύριο λόγο αποδίδεται στο γεγονός ότι η ενθεσίτιδα διαγιγνώσκεται κατά κύριο λόγο κλινικά και δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια. Η εισαγωγή νέων μεθόδων διάγνωσής της όπως οι υπέρηχοι οδήγησαν στην αύξηση του ποσοστού εμφάνισης της, καθώς σήμερα γνωρίζουμε ότι πολλές φορές διαδράμει υποκλινικά και δεν μπορεί να γίνει αντιληπτή κατά τη κλινική εξέταση παρά μόνο με σύγχρονα απεικονιστικά μέσα [440,441].

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις αποτελούν σημαντικές εκδηλώσεις της ΨΑ και απαιτείται εγρήγορση για τη διάγνωσή τους, την ίδια στιγμή, η αντιμετώπισή τους ακόμη και σήμερα είναι προβληματική. Η συχνότητα εμφάνισης της προσβολής του οφθαλμού στη μελέτη μας ανήλθε στο 5,6%. Πιο σπάνια παρουσιάστηκε προσβολή του ουροποιητικού (1,95%) και του γαστρεντερικού (1,46%). Η προσβολή του αναπνευστικού διαπιστώθηκε στο 2,67%.

Η προσβολή του οφθαλμού αναφέρεται περίπου στο 20%, όσο αφορά τη βασική κλινική εκδήλωση της ραγοειδίτιδας το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 7% των ασθενών με ΨΑ αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολλοί ερευνητές έχουν αναφερθεί σε σαφώς μικρότερη συχνότητα εμφάνισης της [442,443,444]. Η προσβολή του ουροποιητικού του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού συστήματος είναι σπάνιες εκδηλώσεις και τα αποτελέσματα της μελέτης δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις σε σχέση με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία [445].

Στη μελέτη μας υπήρξαν σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο στις τιμές των δεικτών ενεργότητας της νόσου DAS28-CRP και DAS28-TKE. Οι γυναίκες ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες τιμές για το δείκτη DAS28-TKE και DAS28-CRP από τους άνδρες ασθενείς σε ολόκληρη την ομάδα των ασθενών με ΨΑ στις αρχές της νόσου. Ειδικότερα οι γυναίκες ασθενείς στις 12 και 24 εβδομάδες εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές στους συγκεκριμένους δείκτες ($p < 0,05$) σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς. Επιπλέον, στους 3 μήνες οι γυναίκες ασθενείς με χειρότερη απόκριση στη θεραπεία παρουσίασαν στατιστικά σημαντική υψηλότερη βαθμολογία HAQ σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς ($p < 0,001$).

Μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ακριβής τεκμηρίωση για διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στους ασθενείς με ΨΑ. Μελέτη που δημοσιεύθηκε από τους Gladman και συν. δεν διαπίστωσε διαφορές μεταξύ των φύλων όσον αφορά την έκφραση της νόσου, το βαθμό βλάβης και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, αυτή ήταν μια μικρή μελέτη δείγματος που περιελάμβανε μόνο ασθενείς με αξονική προσβολή [446] ενώ η μελέτη μας περιελάμβανε 254 ασθενείς που πληρούσαν τα CASPAR και επιπλέον τα ASAS κριτήρια για τους ασθενείς με αξονική προσβολή. Άλλη μελέτη που δημοσιεύθηκε από τον Queiro και συν. η οποία συμπεριλάμβανε ένα

μικρό αριθμό ασθενών με ΨΑ οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια ESSG. Στη συγκεκριμένη μελέτη δείχθηκε ότι το γυναικείο φύλο συσχετίστηκε με υψηλότερο αριθμό οιδηματωδών αρθρώσεων ($P=0,002$) και υψηλότερες τιμές στο Ειδικό Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας για τις σπονδυλοαρθροπάθειες ($p<0,05$) [447]. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης βρίσκονται σε απόλυτη ταύτιση με τα αποτελέσματα της δικιάς μας μελέτης η οποία ανέδειξε ότι οι γυναίκες ασθενείς έχουν στην αρχή τουλάχιστον της νόσου φτωχότερη ανταπόκριση και κατά συνέπεια υψηλότερη ενεργότητα με επιδείνωση του δείκτη HAQ σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς.

Επιπλέον, ο Eder και συν. σε μελέτη τους ανέδειξαν ότι οι γυναίκες ασθενείς υπέφεραν από μεγαλύτερο βαθμό περιορισμούς στη λειτουργικότητά τους και είχαν χειρότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς [448]. Επίσης μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2016 από τον Landi και συν. και μελετά τις διαφορές της ΨΑ ανάμεσα στα δύο φύλα διαπίστωσε ότι οι άνδρες ασθενείς διαγιγνώσκονται με τη νόσο σε μικρότερη ηλικία, έχουν χαμηλότερη ενεργότητα νόσου και καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς με ΨΑ [449]. Τα αποτελέσματα της μελέτης του Landi και συν. βρίσκονται σε απόλυτη αρμονία με τα αποτελέσματα της δικιάς μας μελέτης.

Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε μελέτη του Kalyoncu και συν. επίσης φαίνεται ότι οι γυναίκες ασθενείς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης υψηλότερης ενεργότητας νόσου, μεγαλύτερου βαθμού κόπωσης και περιορισμού της φυσικής δραστηριότητας αποτελέσματα τα οποία επιβεβαιώνονται και από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης [450].

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ο ΔΜΣ δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου (PASI, DAS28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ) σε κανένα χρονικό σημείο ($p>0,05$). Σήμερα είναι εδραιωμένη η άποψη στη βιβλιογραφία ότι οι ασθενείς με ΨΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό αλλά και σε σύγκριση με τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα [451]. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων υπάρχει αυτή η συσχέτιση δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ερευνητές αναφέρουν ότι η τροποποίηση των μονοπατιών της φλεγμονής ή και οι τραυματισμοί που συμβαίνουν στην άρθρωση λόγω του αυξημένου σωματικού βάρους και της περαιτέρω καταπόνησης της άρθρωσης μπορούν να συμμετέχουν [451,452].

Πολλές μελέτες που διερευνούν το ρόλο, του ΔΜΣ στη θεραπευτική απόκριση σε ασθενείς με ΨΑ, έχουν δημοσιευθεί με αμφίσημα όμως αποτελέσματα. Στη μελέτη του DiMinno και συν. φάνηκε ότι παχύσαρκοι ασθενείς με ΨΑ που λαμβάνουν θεραπεία με αντι TNFα έχουν αυξημένο κίνδυνο να μην επιτύχουν χαμηλή ενεργότητα νόσου [453]. Σε άλλη μελέτη από τον ίδιο ερευνητή συσχετίστηκε σημαντικά η αλλαγή στο ΔΜΣ με την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου [454].

Σε άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε από τη Gremese και συν. το 2013 δείχτηκε ότι σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν αγωγή με αντι TNFa η παχυσαρκία αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για την μη επίτευξη ύφεσης στους ασθενείς [455]. Ο ίδιος ερευνητής σε πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθεια υπό αγωγή, αυτοί που χαρακτηριζόταν ως μη ανταποκριθέντες στη θεραπεία (nonresponders) ήταν ασθενείς με υψηλότερο ΔΜΣ [456]. Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών επιβεβαιώνονται και από μία πιο πρόσφατη μελέτη από τον Hojgaard και συν. το 2016, που συμμετείχαν πάνω από 1900 ασθενείς με ΨΑ, από την οποία δείχθηκε ότι οι ασθενείς με ΨΑ και αυξημένο ΔΜΣ είχαν υψηλότερη ενεργότητα νόσου, μικρότερη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία [457].

Υπάρχουν στη βιβλιογραφία και μελέτες που δεν δείχνουν συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στη μελέτη του Iannone και συν. που δημοσιεύθηκε το 2013 και περιελάμβανε 135 ασθενείς με ΨΑ που λάμβαναν αγωγή με αναστολέα του TNFa, φάνηκε, όπως και στη δική μας μελέτη, ότι ο ΔΜΣ δεν συσχετίστηκε με την ανταπόκριση στη θεραπεία[458].

Η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργότητα της νόσου στους ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες είναι επαρκώς τεκμηριωμένη στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα [459]. Στη ΨΑ η επίδραση του καπνίσματος δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Στην παρούσα μελέτη δεν δείχθηκε συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες οι οποίες δείχνουν συσχέτιση του καπνίσματος με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Στη μελέτη του Hojgaard και συν. που δημοσιεύτηκε το 2015 σε μεγάλο δείγμα ασθενών, φάνηκε ότι οι καπνίζοντες ασθενείς με ΨΑ πριν την έναρξη της θεραπείας είχαν μεγαλύτερο δείκτη VAS, υψηλότερο δείκτη HAQ, CRP και μεγαλύτερο αριθμό οίδηματων αρθρώσεων σε σχέση με τους πρώην καπνιστές ή τους ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ. Επίσης μετά την έναρξη της θεραπείας οι καπνιστές και κυρίως οι άντρες ασθενείς είχαν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με τους πρώην καπνιστές ή αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ[460]. Σε 2^η μελέτη που διερευνά τη συσχέτιση του καπνίσματος με την ανταπόκριση στη θεραπεία, που δημοσιεύτηκε το 2015 από τον Ciurea και συν. δείχθηκε επίσης ότι το κάπνισμα σχετίστηκε με μειωμένη ανταπόκριση σε θεραπεία με αναστολείς του TNFa σε ασθενείς με ΨΑ [461].

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι καπνιστές εν γένει έχουν πιο επιβαρυσμένη υγεία σε σχέση με τους μη καπνιστές. Επίσης φαίνεται ότι η συνήθεια του καπνίσματος αλλάζει την αντίληψη του μυοσκελετικού πόνου και της ποιότητας ζωής, την ίδια στιγμή που απεικονιστικά τουλάχιστον δεν τεκμηριώνεται διαφορά μεταξύ καπνιστών και μη. Επομένως θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί καθώς η υποκειμενική αντίληψη για την κατάσταση της υγείας μπορεί να επηρεάσει το δείκτη VAS και κατά συνέπεια το δείκτη DAS28 και να οδηγήσει σε λάθος συμπεράσματα, σε ένα δείκτη που ούτως η άλλως δέχεται κριτική όσον αφορά τη χρήση του στους ασθενείς με ΨΑ [462].

Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ΨΑ είναι μία χρόνια φλεγμονώδης δυνητικά καταστροφική αρθρίτιδα. Σύμφωνα με τη μελέτη του Kane D. και συν. το 47% των ασθενών με ΨΑ εμφανίζουν απεικονιστικά καταστροφικές βλάβες στα 2 πρώτα χρόνια από τη διάγνωση της νόσου [463]. Επίσης οι μελετητές ομολογούν ότι η γρήγορη έναρξη της θεραπείας από την διάγνωση της νόσου μπορεί να επιβραδύνει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου [464]. Οι 2 παραπάνω μελέτες τονίζουν την συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της νόσου με την διάρκεια αυτής. Επίσης είναι κοινός τόπος ότι η έναρξη με συνθετικά ΤτΝΦ (methotrexate) θα πρέπει να γίνεται νωρίς στη πορεία της νόσου [465]. Τέλος στη μελέτη του Lubrano και συν. δέχθηκε ότι η μικρή διάρκεια της νόσου στους ασθενείς με αξονική προσβολή ΨΑ είναι προγνωστικός δείκτης χαμηλής ενεργότητας νόσου [466]. Τα παραπάνω επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης στην οποία δείχθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας και διάρκειας νόσου. Στη μελέτη μας όλοι οι δείκτες ενεργότητας (DAS28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ, VAS) σχετίστηκαν με τη διάρκεια της νόσου και κατά συνέπεια την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ο μόνος δείκτης που απέτυχε να αναδείξει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διάρκεια νόσου ήταν ο δείκτης PASI. Το παραπάνω γεγονός πιθανότατα οφείλεται στο ότι στη συγκεκριμένη κοόρτη ο δείκτης PASI κατά την έναρξη της νόσου χαρακτηρίζεται ως χαμηλός (ήπια ψωρίαση) κυρίως εξαιτίας του γεγονότος ότι οι περισσότεροι ασθενείς χρησιμοποιούσαν περιστασιακά τοπικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Επιπλέον ο δείκτης παρουσιάζει και δυσκολία στην εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών στις ήπιες μορφές του νόσου [353].

Στη θεραπεία της ΨΑ σήμερα με βάση και τις οδηγίες της EULAR χορηγούνται ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή (τοπικά ή συστηματικά), συνθετικά ΤτΝΦ και βιολογικά ΤτΝΦ [467]. Τα ΜΣΑΦ και τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται σήμερα κυρίως ως συμπτωματική θεραπεία [468]. Το πιο συχνά συνταγογραφούμενο συνθετικό ΤτΝΦ είναι ακόμη και σήμερα η MTX παρά το γεγονός ότι η MTX είναι το λιγότερο καλά μελετημένο ΤτΝΦ για τη ΨΑ [468]. Η SSZ είναι το καλύτερα μελετημένο συνθετικό ΤτΝΦ με πολλές ελεγχόμενες μελέτες και τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στις αρθρικές εκδηλώσεις της νόσου [468]. Η LFN και η CSP επίσης είναι αποτελεσματικές στις αρθρικές εκδηλώσεις της ΨΑ με υπεροχή σε σχέση με όλα τα συνθετικά ΤτΝΦ στο ψωριασικό εξάνθημα της CSP [469].

Η είσοδος των βιολογικών ΤτΝΦ στη θεραπεία της ΨΑ οδήγησε σε δραματική διαφοροποίηση του τρόπου αντιμετώπισής της. Αρχικώς τεκμηριώθηκε η αποτελεσματικότητα των αντι TNFa (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumabpegol και golimumab) οι οποίοι έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα πέρα των αρθρικών εκδηλώσεων [470,471,472] και στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου [473]. Το ustekinumab που είχε ένδειξη για τη θεραπεία της ψωρίασης εδώ και

αρκετά χρόνια, πρόσφατα έλαβε ένδειξη και για τη θεραπεία της ΨΑ καθώς απέδειξε την αποτελεσματικότητά του [474]. Το ustekinumab είναι ένα βιολογικό ΤτΝΦ το οποίο δρα αναστέλλοντας την σύνδεση με τους υποδοχείς του κυττάρου των IL-12 και IL-23 [475]. Στη φαρμακευτική φαρέτρα πρόσφατα προστέθηκε ένα νέο βιολογικό ΤτΝΦ το οποίο δρα μέσω της αναστολής της IL-17 με καλά αποτελέσματα στη ΨΑ [476]. Τέλος το νεότερο φάρμακο έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης, μέσω της αναστολής της φωσφοδιεστεράσης 4 [477].

Η είσοδος των βιολογικών ΤτΝΦ στη θεραπεία των αρθριτίδων και ειδικότερα της ΨΑ λόγω και του ταχύτερου κλινικού αποτελέσματος ενέχει τον κίνδυνο λαθών στη θεραπεία της νόσου και τον παραγκωνισμό της κατηγορίας των συνθετικών ΤτΝΦ [478]. Στη παρούσα μελέτη δείχθηκε ότι στους ασθενείς με ΨΑ η ενεργότητα της νόσου διαφοροποιείται στατιστικώς σημαντικά, στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ στους πρώτους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας για όλους τους δείκτες ενεργότητας που μετρήθηκαν (DAS28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ και VAS). Στη συνέχεια με μικρές διαφοροποιήσεις η ενεργότητα της νόσου δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι ασθενείς με ΨΑ έχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο [479,480] ο οποίος μάλιστα τις περισσότερες φορές υποεκτιμάται [481]. Στους ασθενείς με ΨΑ ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος αποδίδεται στη σημαντική επίπτωση παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία κ.α. [482,483] αλλά και χρόνια συστηματική φλεγμονή [484]. Ένας από τους βασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου είναι η υπερχοληστεριναιμία, η οποία από μελετητές, σχετίζεται με την ψωρίαση και τη ΨΑ [485] ενώ πληθώρα άλλων δημοσιεύσεων συσχετίζει τη ΨΑ με την αρτηριοσκλήρυνση [486].

Οι διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΨΑ αποδίδονται από όλο και περισσότερους ερευνητές στη φλεγμονή [487]. Η συγκεκριμένη μελέτη ανέδειξε άμεση συσχέτιση της ενεργότητας νόσου με το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Ειδικότερα η μείωση της ενεργότητας της νόσου, όπως αυτή απεικονίζεται από τους δείκτες DAS28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ και VAS, συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την αύξηση της HDL, 1 χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας. Όσον αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ τη CHOL, τη LDL και τα TGL δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κανένα δείκτη ενεργότητας σε κανένα χρονικό σημείο. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας συμβαδίζουν με άλλες δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες επίσης δεικνύουν την βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και ειδικότερα την αύξηση της HDL με τον έλεγχο της νόσου και κατά συνέπεια τον έλεγχο της φλεγμονής [488,489,490].

Συμπεράσματα

I. Περιγραφή των Κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΨΑ στη Βορειοδυτική Ελλάδα

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ στη Βορειοδυτική Ελλάδα δεν διαφοροποιούνται σε σχέση με αυτά που περιγράφονται στις δημοσιευμένες μελέτες. Ειδικότερα:

1. Η ΨΑ παρουσιάζεται στη 4^η με 5^η δεκαετία ζωής
2. Κυρίαρχος φαινότυπος της νόσου κατά την έναρξή της είναι η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα (41,6%) με δεύτερη σε συχνότητα τη συμμετρική πολυαρθρίτιδα (24,57%), και πιο σπάνιες μορφές την αρθρίτιδα των άπω φαλαγγοφαλλαγγικών αρθρώσεων (3,16%), την εμφάνιση μόνο ενθεσίτιδας ή/και δακτυλίτιδας (4,39%). Η καταστροφική αρθρίτιδα δεν καταγράφηκε στη συγκεκριμένη κοόρτη.
3. Η αξονική προσβολή καταγράφηκε σε ποσοστό 26% εκ των οποίων μόνο αξονική προσβολή παρουσίασε 6,81% και συνδυασμό αξονικής και περιφερικής προσβολής 19,74%.
4. Η δακτυλίτιδα εμφανίστηκε στο 22,38% και η ενθεσίτιδα στο 10,22% των ασθενών.
5. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου είναι σπάνιες με πιο συχνή αυτή της προσβολής του οφθαλμού σε ποσοστό 5,6% ενώ η προσβολή του ουροποιητικού(1,95%), του πεπτικού (1,46%) και του αναπνευστικού (2,67%) είναι πιο σπάνιες.

II. Η επίδραση των επιδημιολογικών παραμέτρων στη θεραπευτική απόκριση των ασθενών με ΨΑ

1. Το θήλυ φύλο σχετίζεται με βαρύτερη νόσο κατά την έναρξη και πτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία νωρίς στη πορεία της ΨΑ. Η διαφορά εξαλείφεται στην πορεία της νόσου.
2. Η διάρκεια νόσου σχετίζεται με μεγαλύτερη ενεργότητα νόσου και κατά συνέπεια με πτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία
3. Ο ΔΜΣ και το κάπνισμα δεν σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου

III. Θεραπευτική απόκριση των ασθενών με ΨΑ που λαμβάνουν βιολογικά ή συνθετικά ΤτΝΦ

Οι ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικά ΤτΝΦ ανταποκρίνονται ταχύτερα στη θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν συνθετικά ΤτΝΦ. Στην πορεία της νόσου η διαφορά αυτή εξαλείφεται

IV. Η επίδραση της ενεργότητας της νόσου στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Η μείωση της ενεργότητας της νόσου οδηγεί σε βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με ΨΑ. Ειδικότερα παρουσιάζεται αύξηση της τιμής της HDL με τη μείωση της ενεργότητας της ΨΑ.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετηθούν οι ασθενείς με ΨΑ, ειδικότερα ασθενείς που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια CASPAR και για αυτούς με αξονική προσβολή επιπλέον τα κριτήρια ταξινόμησης ASAS. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΨΑ στη Βορειοδυτική Ελλάδα. Ειδικότερα καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης και της ΨΑ, ο κλινικός φαινότυπος της νόσου, οι αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις, η θεραπεία, και οι αιτίες διακοπής της θεραπείας. Επίσης η παρούσα εργασία σκοπεύει στη διερεύνηση της επίδρασης που μπορεί να έχουν επιδημιολογικές παράμετροι, όπως, το φύλο, ο ΔΜΣ, το κάπνισμα και η επιλογή θεραπείας στην ενεργότητα της νόσου. Για την επίτευξη του συγκεκριμένου σκοπού διενεργήθηκε μία αναδρομική μελέτη διάρκειας 5 ετών στη οποία συσχετίστηκαν οι επιδημιολογικές παράμετροι με την ενεργότητα της νόσου όπως αυτή καταγράφεται μέσω των δεικτών ενεργότητας DAS28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ και VAS στη πορεία των πέντε ετών παρακολούθησης. Επιπλέον βασική στόχευση της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της θεραπευτικής απόκρισης των ασθενών που λαμβάνουν συνθετικά ή/και βιολογικά ΤτΝΦ καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σύγκρισης μεταξύ των δύο ειδών θεραπειών. Για το σκοπό αυτό διενεργήθηκε μελέτη παρατήρησης διάρκειας 5 ετών μεταξύ των ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τη θεραπεία που λάμβαναν για τον έλεγχο της νόσου. Τέλος η μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση της δυναμικής επίδρασης που μπορεί να έχει η ενεργότητα της ΨΑ στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Για το σκοπό αυτό καταγράφηκαν οι τιμές της CHOL, TGL, HDL και LDL κατά την διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών και συσχετίστηκαν με την ενεργότητα της νόσου.

Από την παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η εκδήλωση της νόσου στη δική μας ομάδα ασθενών με ΨΑ δεν διαφοροποιείται σε σχέση με αυτή που καταγράφεται από άλλες μελέτες. Ειδικότερα:

1. Η ΨΑ εμφανίζεται κατά την 4^η με 5^η δεκαετία ζωής
2. Κυρίαρχος υπότυπος κατά την έναρξη της νόσου είναι η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, με 2^ο σε συχνότητα υπότυπο τη συμμετρική πολυαρθρίτιδα. Η προσβολή μόνο του αξονικού σκελετού συναντάται στο 7% με τη συχνότητα να αυξάνεται στο 20% όταν υπάρχει ταυτόχρονα συνδυασμός περιφερικής αρθρίτιδας και αξονική προσβολή στη πορεία της νόσου. Τέλος η αρθρίτιδα των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων και μόνο ενθεσίτιδα ή/και δακτυλίτιδα απαντώνται πιο σπάνια.
3. Η ενθεσίτιδα και η δακτυλίτιδα είναι εκδηλώσεις που συναντάμε στο 10% και 22% αντίστοιχα σε όλους τους υπότυπους της νόσου
4. Οι έξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΨΑ είναι σπάνιες και συναντώνται με συχνότητα μικρότερη του 3%

Αναφορικά με την επίδραση των επιδημιολογικών παραμέτρων στη θεραπευτική απόκριση των ασθενών διενεργήθηκε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 254 ασθενείς με ΨΑ. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια CASPAR και ASAS και υπήρχαν επαρκή στοιχεία στους ιατρικούς τους φακέλους. Βασικός σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση του ΔΜΣ, του φύλου, του καπνίσματος και της θεραπευτικής επιλογής στη θεραπευτική απόκριση των ασθενών. Διαπιστώθηκε ότι το φύλο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργότητα της νόσου καθώς οι γυναίκες ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη ενεργότητα όπως αυτή καταγράφηκε από τους δείκτες DAS28-CRP και DAS28-TKE τους πρώτους έξι μήνες με τη διαφορά αυτή να εξαλείφεται στη πορεία της νόσου μετά του πρώτους έξι μήνες θεραπείας. Επίσης βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της νόσου και της διάρκειας νόσου σε όλους τους δείκτες ενεργότητας που καταγράφηκαν σε όλα τα χρονικά σημεία που μελετήθηκαν. Ειδικότερα όσο μεγαλύτερη ήταν διάρκεια της ΨΑ τόσο μεγαλύτερη ήταν η ενεργότητα της νόσου και κατά συνέπεια πτωχότερη η θεραπευτική απόκριση. Το κάπνισμα, ο ΔΜΣ και η θεραπευτική επιλογή, στη δική μας κοόρτη, δεν φάνηκε να έχει επίδραση στην ενεργότητα της ΨΑ.

Για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος στους ασθενείς με ΨΑ που λαμβάνουν συνθετικά η/και βιολογικά ΤτΝΦ διενεργήθηκε μελέτη παρατήρησης διάρκειας πέντε ετών. Στη μελέτη συμμετείχαν 254 ασθενείς με ΨΑ. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια CASPAR και ASAS και υπήρχαν επαρκή στοιχεία στους ιατρικούς τους φακέλους. Καταγράφηκε η ενεργότητα της νόσου σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία (πριν την έναρξη της θεραπείας, στους τρεις μήνες, έξι μήνες, ένα χρόνο και πέντε χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας). Βασικός σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων ειδών θεραπειών (βιολογικά ή/και συνθετικά ΤτΝΦ) μέσω των δεικτών ενεργότητας DAS28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ και VAS. Από τη συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με βιολογικά ΤτΝΦ έχει γρηγορότερη δράση σε σχέση με τη θεραπεία με συνθετικά ΤτΝΦ ή τον συνδυασμό αυτών. Ειδικότερα διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε όλους τους δείκτες ενεργότητας στους τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Η διαφορά αυτή χάθηκε στη πορεία της νόσου μεταξύ των τριών θεραπευτικών ομάδων.

Τέλος διερευνήθηκε η επίδραση που δυνητικά μπορεί να έχει η ενεργότητα της ΨΑ στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού διενεργήθηκε αναδρομική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 254 ασθενείς με ΨΑ. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια CASPAR και ASAS και υπήρχαν επαρκή στοιχεία στους ιατρικούς τους φακέλους. Καταγράφηκαν σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα (πριν την έναρξη της θεραπείας, στους έξι μήνες, ένα χρόνο και πέντε χρόνια, μετά την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος παρακολούθησης) οι τιμές της CHOL, TGL, LDL και HDL και συσχετίστηκαν με τους δείκτες DAS28-CRP, DAS28-TKE, BASDAI, BASFI, HAQ και

VAS. Η τιμές των λιπιδίων επίσης συσχετίστηκαν και με τους δείκτες φλεγμονής CRP και TKE. Η μελέτη κατέδειξε ότι η μείωση της ενεργότητας της νόσου σχετίστηκε με βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ. Ειδικότερα υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL στον ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας για όλους τους δείκτες ενεργότητας και της CRP

Summary

We studied patients with PsA who fulfilled CASPAR diagnostic criteria and additionally ASAS criteria (for patients with axial disease). We recorded clinical characteristics of PsA patients in Northwest Greece such as sex, age of psoriasis and PsA onset, clinical phenotype of the disease, articular and extraarticular manifestations, treatment, and causes of discontinuation of therapy. We investigated the effect of epidemiological parameters such as gender, BMI, smoking and the choice of treatment in disease activity. To achieve this goal, a 5-year retrospective study was conducted in which epidemiological parameters were correlated with disease activity using disease activity indexes DAS28-CRP, DAS28-ESR, BASDAI, BASFI, HAQ and VAS over five years follow up. Furthermore, primary objective of the present study was to investigate the therapeutic response of patients receiving synthetic and / or biological DMARDs as there is insufficient data concerning comparison of the two types of treatments. For this purpose, a 5-year observational study was performed among patients categorized in three groups based on treatment they received. Finally, we investigated potential effect of PsA activity on lipid profile of patients. For this purpose, values of CHOL, TGL, HDL and LDL were recorded during patient follow-up and correlated with disease activity.

The present study indicated that the clinical characteristics of the disease in our group of PsA patients did not differ from that recorded in other studies. More specific:

1. PsA occurs during the 4th to 5th decades of life.
2. The predominant subtype at disease onset is asymmetric oligoarthritis, 2nd in frequency subtype is symmetric polyarthritis. Psoriatic spondylitis occurs in 7% with the frequency increasing to 20% when there is a simultaneous combination of peripheral arthritis and axial involvement in the disease course. Finally, arthritis of the distal intraphalangeal joints and enthesitis and / or dactylitis as the only disease manifestation occur more rarely.
3. Enthesitis and dactylitis are manifestations that occur in 10% and 22%, respectively, in all disease subtypes.
4. Extraarticular manifestations of PsA are rare and occur with a frequency of less than 3%.

To study the effect of epidemiological parameters on therapeutic response, 254 patients with PsA were evaluated. All patients met the CASPAR and ASAS criteria. We also investigated the possible effect of BMI, sex, smoking, and therapeutic choice on patients' therapeutic response. Gender was found to play an important role in disease activity as female patients showed higher disease activity as recorded by the DAS28-CRP and DAS28-ESR activity indexes in the first six months. However, this difference was eliminated in the disease course after the first six months of treatment. An important

correlation was also found between disease activity and disease duration in all activity indices recorded at all time points studied. In particular, the greater the duration of PsA, the greater the disease activity and hence the poorer therapeutic response. Smoking, BMI and treatment choice in our cohort did not appear to have an effect on PsA activity.

To evaluate the therapeutic effect in PsA patients receiving synthetic and / or biological DMARDs, a five-year observation study was performed. The study involved 254 patients with PsA. All patients' fulfilled the CASPAR and ASAS criteria. The disease activity was recorded at predetermined time points (before initiation of treatment, at three months, six months, one year and five years after initiation of treatment). The main purpose of the study was to investigate the efficacy of different types of therapies (biologic or/and synthetic DMARDs) using DAS28-CRP, DAS28-ESR, BASDAI, BASFI, HAQ and VAS activity indexes. This study found that treatment with biological DMARDs has a more rapid effect than treatment with synthetic DMARDs or a combination of these. In particular, a statistically significant difference in all disease activity scores was observed at three months following initiation of treatment. This difference was lost in the course of the disease among the three treatment groups.

Finally, the potential effect of PsA on the lipid profile of patients was investigated. To achieve this aim, a retrospective study involving 254 patients with PsA was performed. All patients met the CASPAR and ASAS criteria. CHOL, TGL, LDL and HDL values were recorded at pre-determined intervals (before initiation of treatment, at six months, one year and five years after treatment initiation and at the end of follow-up) and correlated with DAS28-CRP, DAS28-ESR, BASDAI, BASFI, HAQ and VAS. The disease activity indexes were also correlated with CRP and ESR values. The study demonstrated that the reduction in disease activity was associated with improvement in the lipid profile. In particular, there was a statistically significant increase in HDL at one year after initiation of treatment for all activity indices and CRP.

Βιβλιογραφία

1. Alibert JL. *Presic theoretique et pratique sur les maladies de la peau*. Paris: Caille et Ravier 1818:21
2. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
3. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl II):ii18–ii23
4. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al., Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62 (238):127-41.
5. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, et al., Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol*. 1984;23(4):246-50.
6. Leczinsky, CG. The incidence of arthropathy in a ten-year series of psoriasis cases. *Acta Dermato-Venereologica*. 1948;28:483–487.
7. Vilanova X, Pinol J. Psoriasis arthropathica. *Rheumatism*. 1951;7:197-208
8. Little H, Harvie JN, Lester RS. Psoriatic arthritis in severe psoriasis. *Can Med Assoc J*. 1975;112:317-319
9. Leonard DG, O’Duffy JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Myo Clin Proc*. 1978;53:511-518
10. Green L, Meyers OL, Gordon W, et al., Arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(4):366-9.
11. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol*. 1985;12 (2):315-20.
12. Zanolli MD, Wikle JS. Joint complaints in psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 1992;31(7): 488-91.
13. Falk ES, Vandbakk O. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1993;182:6-9.
14. Barisić-Drusko V, Dobrić I, Pasić A, et al., Frequency of psoriatic arthritis in general population and among the psoriatics in Department of Dermatology. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994;186:107-8.
15. Salvarani C, Lo Scocco G, Macchioni P, et al., Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol*. 1995;22 (8):1499-503.
16. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al., The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1247-50.

17. Brockbank JE, Schentag C, Rosen C, et al., Psoriatic arthritis (PsA) is common among patients with psoriasis and family medical clinic attendees. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl 9):S94
18. Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, et al., Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2577-82.
19. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4 (7):441-7.
20. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, et al., Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2005;15 (4):279-83.
21. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum.*2009;61 (10):1373-8.
22. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al., Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69 (5):729-35.
23. Ogdie A, Langan S, Love T, et al., Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52 (3):568-75.
24. Maldonado Ficco H, Citera G, Maldonado Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol.* 2014;33(2): 243-6.
25. Henes JC, Ziupa E, Einfeldt M, et al., High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2014;34(2):227-34.
26. López Estebarán JL, Zarco-Montejo P, Samaniego ML, et al., Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis in psoriasis patients in Spain. Limitations of PASE as a screening tool. *Eur J Dermatol.* 2015;25 (1):57-63.
27. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, et al., Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2015;42 (5):829-34.
28. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al., Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
29. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, et al., Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol.* 2005;32 (10):1918-22.
30. Zisman D, Eder L, Elias M, et al., Clinical and demographic characteristics of patients with psoriatic arthritis in northern Israel. *Rheumatol Int.* 2012;32 (3):595-600.

31. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al., Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol.* 1994;33 (9):834-9.
32. Hukuda S, Minami M, Saito T, et al., Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001;28 (3):554-9.
33. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al., Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol.* 2003;30 (12):2641-4.
34. Minaur N, Sawyers S, Parker J, et al., Rheumatic disease in an Australian Aboriginal community in North Queensland, Australia. A WHO-ILAR COPCORD survey. *J Rheumatol.* 2004;31 (5):965-72.
35. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, et al., Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol.* 2005;24 (6):583-9.
36. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al., Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 (10):1431-5
37. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):819-28.
38. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al., Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53 (4):573.
39. Love TJ, Gudbjornsson B, Gudjonsson JE, et al., Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. *J Rheumatol.* 2007;34 (10):2082-8.
40. Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al., Rheumatic diseases in China. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 (1):R17.
41. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al., The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (10):1422-6.
42. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008;35 (7):1354-8.
43. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al., Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol.* 2009;36 (2):361-7.
44. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2009;38 (4):251-5.

45. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, et al., Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol.* 2010;39 (4):310-7.
46. Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al., Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 (4):729-34.
47. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo.* 2012;64 (2):66-70.
48. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al., Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61: 233-9.
49. Christophers E, Barker J, Griffiths C, et al., The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24: 548-54.
50. Eder L, Chandran V, Shen H, et al., Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 (4): 619-22.
51. Koolae MR, Takeshita J, Ogdie A. Epidemiology and Natural History of Psoriatic Arthritis: an Update What Dermatologists Need to Know. *Curr Derm Rep.* 2013;2:66–76
52. Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol.* 1996;35 (12):1289-91.
53. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, et al.,. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61: 911-5.
54. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Kroger L, et al., Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol.* 2003;30:2460-8.
55. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, et al., Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Ann Rheum Dis.* 2015;74 (1):60-4.
56. Toussiot E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol.* 2014;12;5:368.
57. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al., Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61-7.

58. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, et al., Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2010;146 (7):721-6.
59. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 (8):1267-72.
60. Azevedo VF, Buiar PG. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2013;88 (2):233-6.
61. Queiro R, Tejón P, Coto P, et al., Clinical differences between men and women with psoriatic arthritis: relevance of the analysis of genes and polymorphisms in the major histocompatibility complex region and of the age at onset of psoriasis. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:482691.
62. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al., Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):578-82.
63. Kennedy M, Papneja A, Thavaneswaran A, et al., Prevalence and predictors of reduced work productivity in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32 (3):342-8.
64. Tey HL, Ee HL, Tan AS, et al., Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol.* 2010;37 (5):426-30.
65. Bremander A, Jacobsson LT, Bergman S, et al., Smoking is associated with a worse self-reported health status in patients with psoriatic arthritis: data from a Swedish population-based cohort. *Clin Rheumatol.* 2015;34 (3):579-83.
66. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al., Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1358-61.
67. Højgaard P, Glintborg B, Hetland ML, et al., Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 (12):2130-6
68. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al., The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (1):132-7.
69. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42 (6):778-83.
70. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3 (1):55-78.
71. Gladman DD. Epidemiology. Psoriatic arthritis. In: Gordon GB, Ruderman E, eds. *Psoriasis and psoriatic arthritis: an integrated approach.* Heidelberg: Springer-Verlag; 2005:57-65

72. Salvarani C, Lo Scocco G, Macchioni P, et al., Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1499-503
73. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33 (2):133-8.
74. Potter EM, McEwen C. Psoriatic arthritis: clinical features with particular reference to distal interphalangeal joint involvement. *Br J Rheumatol.* 1992;31 (9):646-7.
75. Punzi L, Pianon M, Rossini P, et al., Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis.* 1999;58: 226–229.
76. Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, et al., The prevalence of sacroilitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol.* 1999;28:196–200
77. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, et al., Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:113–117.
78. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 1998;316 (4): 234-8.
79. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci.* 2011;341 (4):287-8.
80. Bonifati C, Elia F, Francesconi F et al.: The diagnosis of early psoriatic arthritis in an outpatient dermatological centre for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 627-33.
81. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, et al., Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol.* 1991;30 (4):245-50.
82. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al., Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2010;13 (4):300-17.
83. Queiro R, Belzunegui J, González C et al., Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2002;21 (1):10-3.
84. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al., The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis.* 1992;51 (1):73-7.
85. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov;24(4):829-44, x.

86. Van Tilt I, Lories RJ, Westhovens R, et al., Unusual cervical spine involvement in psoriatic arthritis: a case series. *Clin Rheumatol.* 2009;28 (11):1343-6.
87. Ouédraogo DD, Palazzo E, Nlomé-Nzé M, et al., Predominant cervical involvement in patients with psoriatic arthritis: report of two cases. *Joint Bone Spine.* 2007;74 (2):175-8.
88. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al., Axial psoriatic arthritis: update on a long term prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36 (12):2744-50.
89. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998;57 (3):135-40.
90. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1988;47 (5):386-93.
91. Tam LS, Leung YY, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(12):1473-7.
92. Koó T, Nagy Z, Seszták M, et al., Subsets in psoriatic arthritis formed by cluster analysis. *Clin Rheumatol.* 2001;20 (1):36-43.
93. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, et al., Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38 (4):332-7.
94. Haddad A, Johnson SR, Somaily M, et al., Psoriatic Arthritis Mutilans: Clinical and Radiographic Criteria. A Systematic Review. *J Rheumatol.* 2015;42 (8):1432-8.
95. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii55-7.
96. Acosta Felquer ML, FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33 (5 Suppl 93):S26-30.
97. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78
98. Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis, or juvenile arthritis with psoriasis? *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12 Suppl 10:S55-8.
99. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369 (9563):767-78.
100. Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):317-32. Review.
101. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, et al., Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54 (11):3564-72.

102. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al., Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum.* 1989;32 (8):1007-13.
103. Scarpa R. Peripheral enthesopathies in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(11):2288-9.
104. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 (1):25-31.
105. Roussou E, Ciurtin C. Clinical overlap between fibromyalgia tender points and enthesitis sites in patients with spondyloarthritis who present with inflammatory back pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 (6 Suppl 74):24-30.
106. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, et al., Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1998;41(4):694-700.
107. Sudot-Szopińska I, Pracoń G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part II: magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J Ultrason.* 2016;16 (65):163-74.
108. Acquacalda E, Albert C, Montaudie H, et al., Ultrasound study of entheses in psoriasis patients with or without musculoskeletal symptoms: A prospective study. *Joint Bone Spine.* 2015;82 (4):267-71.
109. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41 (4):569-79.
110. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al., Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188-90. Epub 2004 Jul 22.
111. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis in Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (Eds): *Braun-Falco's Dermatology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009: 506-27.
112. Lee CS, Lim HW. Cutaneous diseases in Asians. *Dermatol Clin.* 2003;21 (4):669-77.
113. Stern RS. Psoriasis. *Lancet.* 1997;350 (9074):349-53.
114. Burd RM. Psoriasis: a general overview. *Br J Hosp Med (Lond).* 2006;67 (5):259-62.
115. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2011;303 (10):691-705.
116. Mahajan R, Handa S. Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79 Suppl 7:S1-9.
117. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al., Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61 (2):233-9.

118. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al., Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2): 242-8.
119. Merola JF, Li T, Li WQ, et al., Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41 (5):486-9.
120. Stefanaki C, Lagogianni E, Kontochristopoulos G, et al., Psoriasis in children: a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 (4):417-21.
121. Akaraphanth R, Kwangsukstid O, Gritiyarangsang P, et al., Psoriasis registry in public health hospital. *J Med Assoc Thai.* 2013;96 (8):960-6.
122. Sathishkumar D, George R, Daniel D, et al., Clinical profile of childhood-onset psoriasis and prevalence of HLA-Cw6: a hospital-based study from India. *Postgrad Med J.* 2015;91 (1076):309-14.
123. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al., Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126 (4):740-5.
124. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58 (5):826-850.
125. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. In: *Clinical Dermatology.* 5th ed. Hanover, N.H.: Mosby Elsevier; 2010:264-275.
126. Hernandez M, Simms-Cendan J, Zendell K. Guttate Psoriasis Following Streptococcal Vulvovaginitis in a Five-year-old Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28 (5):e127-9.
127. Koufakis T, Gabranis I. First presentation of guttate psoriasis triggered by acute tonsillitis. *Pan Afr Med J.* 2014;17:273.
128. Shin MS, Kim SJ, Kim SH, et al., New Onset Guttate Psoriasis Following Pandemic H1N1 Influenza Vaccination. *Ann Dermatol.* 2013;25 (4):489-92.
129. Anderson TF. Psoriasis. *Med Clin North Am* 1982;66:769-794.
130. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. *Am J Manag Care.* 2002;8(6 Suppl):S160-70.
131. Tirant M, Hercogová J, Fioranelli M, et al., Nail psoriasis in an adult successfully treated with a series of herbal skin care products family – a case report. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30 (2 Suppl 3):21-8.

132. Garbers LE, Slongo H, Fabricio LH, et al., Incidence, clinical manifestations and clipping of nail psoriasis in the dermatology center of the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *An Bras Dermatol.* 2016;91 (3):300-305.
133. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al., Extended report: nail disease in psoriatic arthritis—clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43 (6):790–794.
134. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al., Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57 (1):1–27.
135. Lai TL, Pang HT, Cheuk YY, et al., Psoriatic nail involvement and its relationship with distal interphalangeal joint disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35 (8):2031-7.
136. Serarslan G, Güler H, Karazincir S. The relationship between nail- and distal phalangeal bone involvement severity in patients with psoriasis. *Clin Rheumatol.* 2007;26 (8):1245-7.
137. Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, et al., Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39 (4):299-302.
138. Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, et al., Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 (4):553-6.
139. Patrizi A, Venturi M, Scorzoni R, et al., Nail dystrophies, scalp and intergluteal/perianal psoriatic lesions: risk factors for psoriatic arthritis in mild skin psoriasis? *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149 (2):177-84.
140. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (7):955-9.
141. Kilic B, Dogan U, Parlak AH, et al., Ocular findings in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2013;52 (5):554-9.
142. Campanati A, Neri P, Giuliadori K, et al., Psoriasis beyond the skin surface: a pilot study on the ocular involvement. *Int Ophthalmol.* 2015;35 (3):331-40.
143. Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS, et al., Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65 (6):1202-12.
144. Bergfeldt L, Edhag O, Vedin L, et al., Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med.* 1982 ;73(2):187-91.

145. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997;127: 621-629.
146. Peeters AJ, ten Wolde S, Sedney MI, et al., Heart conduction disturbance: an HLA-B27 associated disease. *Ann Rheum Dis.* 1991;50 (6):348-50.
147. Tufan A, Engin Tezcan M, Kaya A, et al., Aortitis in a patient with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012;22 (5):774-7.
148. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, et al., Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81 (1):57-63.
149. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26 (5 Suppl 51):S80-4.
150. Onat A, Altay S, Karakoyun S. Risk of cardiovascular disease in psoriatic arthritis: Common soil due to proinflammatory state and autoimmune activation. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Aug 2. [Epub ahead of print]
151. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95 (20):e3576.
152. Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. *Rheumatol Int.* 2016 May 24. [Epub ahead of print]
153. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12 (5):342-5.
154. Boumpas D. Psoriatic Arthritis. In: Klippel J, ed. *Primer On Rheumatic Diseases.* Atlanta: Arthritis Foundation, 2004.
155. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM, et al., Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26 (2):225-30.
156. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al., Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* 2000;27 (12):2860-5.
157. Ho P, Bruce IN, Silman A, et al., Evidence for common genetic control in pathways of inflammation for Crohn's disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52 (11): 3596-602.
158. Zarco P, González CM, Rodríguez de la Serna A, et al., Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin.* 2015;11 (2):83-9.

159. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al., Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007;57: 639-647.
160. Li WQ, Han JL, Chan AT, et al., Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 (7):1200-5.
161. Cohen AD Dreihier J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Chron's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:561-5.
162. Lee FI Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol.* 1990;85 (8):962-3.
163. Rodrigues CE, Vieira WP, Bortoluzzo AB, et al., Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52 (3):375-83.
164. Ahmed Q, Chung-Park M, Mustafa K, et al., Psoriatic spondyloarthropathy with secondary amyloidosis. *J Rheumatol.* 1996;23 (6):1107-10.
165. Canuel C, Krulik M, Mougeot-Martin M, et al., Psoriatic arthritis with renal amyloidosis. A case-report. Review of the literature (author's transl). *Sem Hop.* 1982;58 (9):523-8.
166. Bergis M, Dega H, Planquois V, et al., [Amyloidosis complicating psoriatic arthritis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130 (11):1039-42.
167. Kaneko T, Mii A, Fukui M, et al., IgA nephropathy and psoriatic arthritis that improved with steroid pulse therapy and mizoribine in combination with treatment for chronic tonsillitis and epipharyngitis. *Intern Med.* 2015;54 (9):1085-90.
168. Omdal R, Husby G. Renal affection in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 1987;6(1):74-9.
169. Ben Taarit C, Ajlani H, Ben Moussa F, et al., Renal involvement in ankylosing spondylitis: concerning 210 cases. *Rev Med Interne.* 2005;26 (12):966-9.
170. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1973;32 (3): 181-201.
171. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al., Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 (5):664-7.
172. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al., On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (10):1417-21.

173. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al., HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64 (4):1134-44.
174. Chandran V, Rahman P. Update on the genetics of spondyloarthritis--ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24 (5):579-88.
175. Chandran V, Thavaneswaran A, Pellett F, et al., "The association between human leukocyte antigen and killer-cell immunoglobulin-like receptor gene variants and progression of peripheral joint damage in psoriatic arthritis" *Arthritis Rheum.* 2011;63(suppl.10):305
176. Sakkas LI, Loqueman N, Bird H, et al., HLA class II and T cell receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis and psoriasis. *J Rheumatol.* 1990;17 (11):1487-90.
177. Gladman DD, Farewell VT, Rahman P, et al., HLA-DRB1*04 alleles in psoriatic arthritis: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Hum Immunol.* 2001;62 (11):1239-44.
178. McHugh NJ, Laurent MR, Treadwell BL, et al., Psoriatic arthritis: clinical subgroups and histocompatibility antigens. *Ann Rheum Dis.* 1987;46 (3):184-8.
179. Gerber LH, Murray CL, Perlman SG, et al., Human lymphocyte antigens characterizing psoriatic arthritis and its subtypes. *J Rheumatol.* 1982;9(5):703-7.
180. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, et al., HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1986;13 (3):586-92.
181. Apel M, Uebe S, Bowes J, et al., Variants in RUNX3 contribute to susceptibility to psoriatic arthritis, exhibiting further common ground with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (5):1224-31.
182. Philip E. Stuart, Rajan P. Nair, et al., Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(6): 816–836.
183. Riveira-Munoz E, He SM, Escaramís G, et al., Meta-analysis confirms the LCE3C_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol.* 2011;131(5):1105-9
184. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al., IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012 Jul 1;18(7):1069-76.
185. Lories RJ, de Vlam K. Is psoriatic arthritis a result of abnormalities in acquired or innate immunity? *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 375–382.
186. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al., Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202 (1):135-43.

187. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest.* 1994;94(1):202-9.
188. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129 (6):1339-50.
189. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, et al., Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum.* 1982;25 (6):677-84.
190. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, et al., Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42 (7):1481-4.
191. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol.* 2013;2013:630620.
192. Fearon U, Reece R, Smith J, et al., Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:619-21.
193. Fearon U, Griposios K, Fraser A, et al., Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30 (2):260-8.
194. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, et al., Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jun 2. pii: S0049-0172(16)30064-6. [Epub ahead of print]
195. Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al., Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(4):316-21.
196. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, et al., Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26 (5):1117-24.
197. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, et al., Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1988;85(1):59-64.
198. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, et al., There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18(1):257-66.
199. Winchester R, Brancato L, Itescu S, et al., Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1988;74:89-93.

200. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al., Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol.*1998;25 (8):1544-52.
201. Hitchon CA, Danning CL, Illei GG, et al., Gelatinase expression and activity in the synovium and skin of patients with erosive psoriatic arthritis. *J Rheumatol.*2002;29 (1):107-17.
202. Myers A, Lakey R, Cawston TE, et al., Serum MMP-1 and TIMP-1 levels are increased in patients with psoriatic arthritis and their siblings. *Rheumatology (Oxford).*2004;43 (3):272-6.
203. Xia L, Shen H, Xiao W, et al., Increased serum TWEAK levels in Psoriatic arthritis: relationship with disease activity and matrix metalloproteinase-3 serum levels. *Cytokine.* 2011;53 (3): 289-91.
204. Höhler T, Kruger A, Schneider PM, et al., A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol.* 1997;109 (4):562-5.
205. Rahman P, Siannis F, Butt C, et al., TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*2006;65(7):919-23.
206. Balding J, Kane D, Livingstone W, et al., Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum.* 2003;48 (5):1408-13.
207. Hüffmeier U, Mössner R. Complex role of TNF variants in psoriatic arthritis and treatment response to anti-TNF therapy: evidence and concepts. *J Invest Dermatol.* 2014;134 (10):2483-5.
208. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56 (4):1051-66.
209. Addimanda O, Possemato N, Caruso A, et al., The Role of Tumor Necrosis Factor- α Blockers in Psoriatic Disease. *Therapeutic Options in Psoriatic Arthritis. J Rheumatol Suppl.* 2015;93:73-8.
210. Maeda S, Hayami Y, Naniwa T, et al., The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:539683.
211. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al., Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2307-17.
212. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al., Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130 (5):1373-83.
213. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem.* 2012;359 (1-2):419-29.

214. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al., The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2013 Jan;133 (1):17-26.
215. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al., Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011;34 (2):149-62.
216. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al., Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203 (12):2673-82.
217. Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, et al., Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther.* 2010;12 (1):R29.
218. Chao CC, Chen SJ, Adamopoulos IE, et al., Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2011;44 (3):243-52.
219. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al., Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol.* 2016. pii: jrheum.160275. [Epub ahead of print]
220. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al., Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2003;198 (12):1951-7.
221. Wright JF, Guo Y, Quazi A, et al., Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem.* 2007;282 (18):13447-55.
222. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83 (12):1583-90.
223. Boyce BF. Advances in osteoclast biology reveal potential new drug targets and new roles for osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 2013;28 (4):711-22.
224. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1:S1.
225. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al., Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000;43:250-258.
226. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, et al., Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:259-269.
227. Kato G, Shimizu Y, Arai Y, et al., The inhibitory effects of a RANKL-binding peptide on articular and periarticular bone loss in a murine model of collagen-induced arthritis: a bone histomorphometric study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:251.

228. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al., Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111 (6): 821-31.
229. Aguilar Del Rey FJ, García Portales R, Haro Liger M, et al., Effect of tumour necrosis factor α blockade on bone metabolism in chronic inflammatory joint diseases. *Med Clin (Barc)*. 2016;147 (2):56-62.
230. Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, et al., Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015;42 (1):21-30.
231. Chandran V. Soluble biomarkers may differentiate psoriasis from psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:65-6.
232. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, et al., Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49 (7):1399-405.
233. Fraser A, Fearon U, Billingham RC, et al., Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003;48 (11):3085-95.
234. Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, et al., MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22 (3):335-8.
235. Wagner CL, Visvanathan S, Elashoff M, et al., Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (1):83-8.
236. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al., Effective therapy with anti-TNF- α in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1110:578-89.
237. Chandran V, Shen H, Pollock RA, et al., Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):866-71.
238. Mortezaei M, Thiele R, Ritchlin C. The joint in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S20-5.
239. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of Interleukin-17A on Osteogenic Differentiation of Isolated Human Mesenchymal Stem Cells. *Front Immunol*. 2014;5:425.

240. Wein MN, Jones DC, Shim JH et al. Control of bone resorption in mice by Schnurri-3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:8173–8.
241. Lavocat F, Osta B, Miossec P. Increased sensitivity of rheumatoid synoviocytes to Schnurri-3 expression in TNF-alpha and IL-17A induced osteoblastic differentiation. *Bone* 2016;87: 89–96.
242. Huelsken J, Birchmeier W. New aspects of Wnt signaling pathways in higher vertebrates. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2001;11:547–553.
243. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene.* 2004;341:19–39.
244. van Echteld I, Cieza A, Boonen A, et al., Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J. Rheumatol.* 2006;33:2475–2483.
245. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* 2007;13:156–163
246. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al., Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;3:592–597.
247. Dalbeth N, Pool B, Smith T, et al., Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R164.
248. Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, et al., BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J Biol Chem.* 2008;283:29119–25.
249. Rosen V. BMP and BMP inhibitors in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:19–25.
250. Daluiski A, Engstrand T, Bahamonde ME, et al., Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet.* 2001;27:84–8.
251. Scarpa R, Del Puente A, di Girolamo C, et al., Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(1):78-9.
252. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, et al., Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *ClinExpRheumatol.* 1998;16(3): 277-81.
253. Diani M, Cozzi C, Altomare G. Heinrich Koebner and His Phenomenon. *JAMA Dermatol.* 2016;152 (8):919.

254. Punzi L, Pianon M, Rizzi E, et al., Prevalence of post-traumatic psoriatic rheumatism. *Presse Med.* 1997;26 (9):420.
255. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, et al., Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):672-6.
256. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *ClinExpDermatol.* 2001;26(4):333-7.
257. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C et al., Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol.*1991;96 (4):434-8.
258. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *ClinRheumatol.* 2014;33 (5):601-8.
259. Sarilar M, Koić E, Dervinja F. Personal experiences of the psoriasis and its relation to the stressful life events. *CollAntropol.* 2011;35Suppl 2:241-3.
260. Harvima RJ, Viinamäki H, Harvima IT, et al., Association of psychic stress with clinical severity and symptoms of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(6):467-71.
261. Piazzini M, Fioravanti A, Sabadini L, et al., Laboratory and instrumental clinical study of 150 patients with psoriatic arthritis. *RecentiProg Med.* 1995;86(5):183-8
262. Noah PW, Handorf CR, Skinner RB Jr, et al., Skin basement membrane zone: a depository for circulating microbial antigen evoking psoriasis and autoimmunity. *Skinmed.* 2006;5(2):72-9; quiz 80-1.
263. Carasco S, Neves FS, Fonseca MH, et al., Toll-like receptor (TLR) 2 is upregulated on peripheral blood monocytes of patients with psoriatic arthritis: a role for a gram-positive inflammatory trigger? *ClinExpRheumatol.* 2011;29(6):958-62
264. Mallbris L, Wolk K, Sánchez F, et al., HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol.* 2009;9:5.
265. Rantakokko K, Rimpiläinen M, Uksila J, et al., Antibodies to streptococcal cell wall in psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis. *ClinExpRheumatol.*1997;15 (4):399-404.
266. Thomssen H, Hoffmann B, Schank M, et al., There is no disease-specific role for streptococci-responsive synovial T lymphocytes in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Med MicrobiolImmunol.* 2000;188 (4):203-7.
267. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum.* 1990;33(10):1574-8.

268. Helliwell PS; GRAPPA Group. GRAPPA--Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Stockholm, May/June 2006. *J Rheumatol.* 2007;34 (1):214-9.
269. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):1-19.
270. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *ClinExpRheumatol.* 2010;28 (3):304-10.
271. Vasey FB, Espinoza LR: Psoriatic arthritis. In: CALIN A (Ed.) *Spondyloarthropathies.* Orlando. Grunne and Stratton, 1984: 151-85.
272. Fournie B, Crognier L, Arnaud C, et al., Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999;66(10):446-56.
273. Bennett RM: Psoriatic arthritis. In: MCCARTY DJ (Ed.) *Arthritis and Related Conditions.* Philadelphia: Lea &Febiger, 1979:645.
274. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42 (6):1080-6.
275. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al., The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34 (10):1218-27.
276. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57 (2):85-9.
277. Rudwaleit M, vanderHeijdeD, Landewé R, et al., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 (6):777-83.
278. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al., The Assessment of SpondyloArthritisInternationalSocietyclassificationcriteria for peripheralspondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
279. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al., Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54 (8):2665-73.
280. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57 (8):1560-3.
281. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, et al., Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3150-5.

282. Kane DJ, Saxne T, Doran JP, et al., A comparison of the ESR, CRP, serum amyloid A Laboratory findings in psoriatic arthritis 55 and cartilage oligomeric matrix protein in assessing inflammation and predicting radiological outcome in early psoriatic arthritis. *Arthritis rheum* 2003; 48 (suppl 9): s178 (Abstract).
283. Cervini C, Leardini G, Mathieu A, et al., Psoriatic arthritis: epidemiological and clinical aspects in a cohort of 1.306 Italian patients. *Reumatismo*. 2005;57(4):283-90.
284. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, et al., The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19 (1 Suppl 22):S17-20.
285. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al., A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42 (12):1460-8.
286. Smolen JS: Rheumatoid arthritis. In *Manual of Biological Markers of Disease*. Edited by Maini RN, van Venrooij WJ. Amsterdam: Kluwer Academic Publishers; 1996:1-18.
287. Shmerling R, Delbanco T. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. *Arch Intern Med* 1992;152:2417–20.
288. Snow C. Laboratory testing for musculoskeletal diseases. In: Harris E, Genovese Meditors. *Primary care rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
289. Shmerling R, Delbanco T. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91:528–34.
290. Carson D. Rheumatoid factor. In: Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C, editors. *Sledge Kelley's textbook of rheumatology*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1993.p. 155–63.
291. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al., The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
292. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995;9 (2):319-29.
293. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7 (7):391-8.
294. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al., Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32 (3):511-5.
295. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33 (5 Suppl 93):S31-5.

296. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):747-56.
297. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al., The volume of synovial fluid effusion in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13 (4):535-6.
298. Veale D, Yanni G, Rogers S, et al., Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36 (7):893-900.
299. Fiocco U, Cozzi L, Chieco-Bianchi F, et al., Vascular changes in psoriatic knee joint synovitis. *J Rheumatol.* 2001;28 (11):2480-6.
300. Narváez J, Narváez JA, de Albert M, et al., Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:234–245.
301. Wright V. Psoriasis and arthritis; a study of the radiographic appearances. *Br J Radiol* 1957;30:113-9.
302. Ichikawa N, Taniguchi A, Kobayashi S, et al., Performance of hands and feet radiographs in differentiation of psoriatic arthritis from rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(5):462-7.
303. Harrison B, Hutchinson C, Adams J, et al., Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(11): 1007–1011.
304. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al., Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28 (1):138-43.
305. Laasonen L, Gudbjornsson B, Ejstrup L, et al., Radiographic development during three decades in a patient with psoriatic arthritis mutilans. *ActaRadiol Open.* 2015;4(7):2058460115588098.
306. Haddad A, Chandran V. Arthritismutilans. *CurrRheumatol Rep.* 2013;15(4):321
307. Stevens KJ, Smith SL, Preston BJ, et al., Tumoral enthesopathy in psoriasis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40 (3):342-4.
308. Bennet RM. Psoriatic arthritis. In:Koopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology.* Philadelphia: William & Wilkins; 2001 p. 1345-61.
309. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis.* 2005;64Suppl 2:ii55-7.

310. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, et al., Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(1):23-9.
311. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis*.1992;51(1):73-7.
312. Gold RH, Bassett LW, Seeger LL. The other arthritides. Roentgenologic features of osteoarthritis, erosive osteoarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, multicentric reticulohistiocytosis, and progressive systemic sclerosis. *Radiol Clin North Am* 1988;26:1195–212.
313. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Anavim A, et al., Detailed analysis of contrast-enhanced MRI of hands and wrists in patients with psoriatic arthritis. *Skeletal Radiol*.2008;37(5):433-42.
314. D'Angelo S, Palazzi C, Gilio M, et al., Improvements in diagnostic tools for early detection of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Jun 10:1-7. [Epub ahead of print]
315. Narváez J, Narváez JA, de Albert M, et al., Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(3):234-45.
316. Totterman SM. Magnetic resonance imaging of psoriatic arthritis: insight from traditional and three-dimensional analysis. *Curr Rheumatol Rep*. 2004;6(4):317-21.
317. Queiro R, Tejón P, Alonso S, et al., Erosive discovertebral lesion (Andersson lesion) as the first sign of disease in axial psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):220-5.
318. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al., Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):85-8.
319. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K, et al., MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):384-9.
320. Tan YM, Østergaard M, Doyle A, et al., MRI bone oedema scores are higher in the arthritis mutilans form of psoriatic arthritis and correlate with high radiographic scores for joint damage. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R2.
321. De Filippis LG, Caliri A, Lo Gullo R, et al., Ultrasonography in the early diagnosis of psoriasis-associated enthesopathy. *Int J Tissue React*. 2005;27(4):159-62.
322. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, et al., Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum*.2011;40(5):407-12.

323. Sakellariou G, Iagnocco A, DelleSedie A, et al., Ultrasonographic evaluation of entheses in patients with spondyloarthritis: a systematic literature review. *ClinExpRheumatol.* 2014;32(6):969-78.
324. Bandinelli F, Denaro V, Prignano F, et al., Ultrasonographic wrist and hand abnormalities in early psoriatic arthritis patients: correlation with clinical, dermatological, serological and genetic indices. *ClinExpRheumatol.* 2015;33(3):330-5.
325. Freeston JE, Coates LC, Nam JL, et al., Is there subclinical synovitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with gray-scale and power Doppler ultrasound. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):432-9.
326. DelleSedie A, Riente L, Filippucci E, et al., Ultrasound imaging for the rheumatologist XXVI. Sonographic assessment of the knee in patients with psoriatic arthritis. *ClinExpRheumatol.* 2010;28(2):147-52.
327. DelleSedie A, Riente L, Filippucci E, et al., Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXXII. Sonographic assessment of the foot in patients with psoriatic arthritis. *ClinExpRheumatol.* 2011;29(2):217-22.
328. Sakellariou G, Iagnocco A, Filippucci E, et al., Ultrasound imaging for the rheumatologist XLVIII. Ultrasound of the shoulders of patients with rheumatoid arthritis. *ClinExpRheumatol.* 2013;31(6):837-42.
329. Fournié B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL, et al., Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2006;73(5):527-31
330. Van Riel P, Van Gestel A, Scott D. *EULAR handbook of clinical assessment in rheumatoid arthritis.* Alpen an den Rijn (The Netherlands): Van Suiden Communications; 2000.
331. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, et al., Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64Suppl 2:ii49-54.
332. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al., Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1167-70.
333. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, et al., Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1373-8.
334. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, et al., Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19(7):1115-9.

335. Levin D, Nazarian LN, Miller TT, et al., Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. *Radiology*.2005;237(1):230-4
336. Ibrahim G, Groves C, Chandramohan M, et al.,Clinical and ultrasound examination of the leedsenthesitis index in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:731917.
337. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):686-91.
338. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A,et al.,Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32.
339. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, et al.,Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):948-53.
340. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, et al.,International spondyloarthritisinterobserver reliability exercise--the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol*. 2007;34(8):1740-5.
341. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70Suppl 1:i77-84.
342. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, et al.,Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1745-50.
343. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum*.2004 Jun 15;51(3):311-5.
344. Jajić Z, Rajnpreht I, Kovačić N, et al., Which clinical variables have the most significant correlation with quality of life evaluated by SF-36 survey in Croatian cohort of patient with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis? *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3471-9.
345. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, et al., Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol*. 2011;38(5):898-903.
346. Ware JEJr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*.1992;30(6):473-83.
347. Taylor WJ, McPherson KM. Using Rasch analysis to compare the psychometric properties of the Short Form 36 physical function score and the Health Assessment Questionnaire disability index in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):723-9.

348. Leung YY, Tam LS, Kun EW, et al., Comparison of 4 functional indexes in psoriatic arthritis with axial or peripheral disease subgroups using Rasch analyses. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1613-21.
349. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al., Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356 (9227):385-90.
350. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63Suppl 11:S64-85.
351. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al., Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):272-7.
352. Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI, et al., Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):559-64.
353. Lew-Kaya D, Lue J, Sefton J, Walker P. Evaluating psoriasis severity: limitations of the PASI and advantages of the overall lesional assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(3 Suppl):P153
354. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206-12.
355. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, et al., The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):123-9.
356. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, et al., The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
357. Ben-Chetrit E, Rubinow A. Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. *Cutis.* 1986;38(1):45.
358. Clark DW, Coulter DM. Psoriasis associated with rofecoxib. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1223.

359. Braun J, Baraliakos X, Godolias G, et al., Therapy of ankylosing spondylitis--a review. Part I: Conventional medical treatment and surgical therapy. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(2): 97-108.
360. Eder L, Chandran V, Ueng J, et al., Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1367-73.
361. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al., Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1387-94.
362. Zink A, Thiele K, Huscher D, et al., Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(1):86-90.
363. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol.* 1968;80(12):771-93.
364. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al., European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4-12.
365. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al., Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12): 1833-8.
366. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S21-3.
367. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004;25(1):33-9.
368. Haskó G, Linden J, Cronstein B, et al., Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(9):759-70.
369. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. Limitations of clinical trials in chronic diseases: is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S82-93.
370. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al., A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(8):1368-77.
371. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S132-7.

372. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 1983;63(2):165-7.
373. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, et al., Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 1992;19(6):872-7.
374. Chen J, Veras MM, Liu C et al., Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD004524.
375. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al., Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):976-86.
376. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, et al., Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):915-26.
377. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, et al., The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):970-8.
378. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, et al., Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995;22(2):241-5.
379. Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, et al., Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):609-14.
380. Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, et al., Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R217.
381. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(2):118-26.
382. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig.* 2006;26(2):55-62.
383. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al., Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):803-12.
384. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al., Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1269.

385. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, et al., The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;80(3 Pt 2):S40-5.
386. Salvarani C, Boiardi L, Macchioni P, et al., Multidisciplinary focus on cyclosporin A. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:52-5.
387. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, et al., Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(5):589-93.
388. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al., A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):859-64.
389. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, et al., Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2466-74.
390. Atzeni F, Boccassini L, Antivalle M, et al., Etanercept plus ciclosporin versus etanercept plus methotrexate for maintaining clinical control over psoriatic arthritis: a randomised pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):712-4.
391. Macchioni P, Boiardi L, Cremonesi T, et al., The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporin-A. *Rheumatol Int.* 1998;18(1):27-33.
392. Sarzi-Puttini P, Cazzola M, Panni B, et al., Long-term safety and efficacy of low-dose cyclosporin A in severe psoriatic arthritis. *Rheumatol Int.* 2002;21(6):234-8.
393. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):841-9.
394. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al., Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1939-50.
395. Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2001;7(6):366-70.
396. Ash G, Baker R, Rajapakse C, et al., Study of sulphamethoxazole in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1986;25(3):285-7.
397. Avakian H, Welsh J, Ebringer A, et al., Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. II. Cross-reactivity studies with human tissue typing sera. *Br J Exp Pathol.* 1980;61(1):92-6.

398. Franklin JL, Rosenberg HH. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine (Azulfidine). *Gastroenterology*. 1973;64(4):517-25.
399. Hoult JR, Moore PK. Effects of sulphasalazine and its metabolites on prostaglandin synthesis, inactivation and actions on smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1980;68(4):719-30.
400. Comer SS, Jasin HE. In vitro immunomodulatory effects of sulfasalazine and its metabolites. *J Rheumatol*. 1988;15(4):580-6.
401. Imai F, Suzuki T, Ishibashi T, et al., Effect of sulfasalazine on B cells. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(3):259-64.
402. Shanahan F, Niederlehner A, Carramanzana N, et al., Sulfasalazine inhibits the binding of TNF alpha to its receptor. *Immunopharmacology*. 1990;20(3):217-24.
403. Remvig L, Andersen B. Salicylazosulfapyridine (Salazopyrin) effect on endotoxin-induced production of interleukin-1-like factor from human monocytes in vitro. *Scand J Rheumatol*. 1990;19(1):11-6.
404. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, et al., Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993;32(10):923-5.
405. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2325-9.
406. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, et al., Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996;35(7):664-8.
407. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(4):845-53.
408. Marouf ES, Morris IM. Neutropenia in patients with rheumatoid arthritis, treated with sulphasalazine. *Br J Rheumatol*. 1990;29(5):407-9.
409. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2):149-60.
410. Perez C, Albert I, DeFay K, et al., Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1227-36.
411. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al., Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1227-36.

412. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al., Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1150-7.
413. Boehncke WH, Alvarez Martinez D, Solomon JA, et al., Safety and efficacy of therapies for skin symptoms of psoriasis in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2301-5.
414. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel et al., Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2264-72.
415. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al., Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010 Feb 2;340:c147.
416. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al., Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group.. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279-89.
417. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al., Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1040-50.
418. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al., Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976-86.
419. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al., Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55.
420. Johnsson HJ, McInnes IB. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S115-8.
421. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al., Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665-74.
422. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al., Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-9.

423. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al., Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1984-1988.
424. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al., Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203(12):2673-82.
425. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, et al., Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):349-56.
426. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al., Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-39.
427. Lubrano E, Perrotta FM. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1587-1592.
428. Kirkham B, McInnes IB, Mease P, et al., THU0421 secukinumab is effective in reducing dactylitis and enthesitis using multiple measures in patients with psoriatic arthritis: data from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study (future 2). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:351.
429. Van der Heijde D, Landewe R, Mease P, et al., Secukinumab inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: data from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study (FUTURE1). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):347.
430. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al., Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol.* 2010;159(4):842-55.
431. Schett G, Sloan VS, Stevens RM, et al., Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(5):271-8.
432. Gordon JN, Prothero JD, Thornton CA, et al., CC-10004 but not thalidomide or lenalidomide inhibits lamina propria mononuclear cell TNF- α and MMP-3 production in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3(3):175-82.
433. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al., Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3156-67.

434. Nas K, Capkin E, Dagli AZ, et al., Anatolian Group for the Assessment in Rheumatic Diseases (ANGARD). Gender specific differences in patients with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):345-349.
435. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al., Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009;36(2):361-7.
436. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(2):141-8.
437. Veale DJ, FitzGerald O. Psoriatic arthritis-pathogenesis and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S27-33.
438. Veale DJ. The epidemiology of psoriatic arthritis: fact or fiction? *J Rheumatol*. 2000;27(5):1105-6.
439. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:41.
440. Kristensen S, Christensen JH, Schmidt EB, et al., Assessment of enthesitis in patients with psoriatic arthritis using clinical examination and ultrasound. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016;6(2):241-247.
441. Østergaard M, Eder L, Christiansen SN, et al., Imaging in the diagnosis and management of peripheral psoriatic arthritis-The clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(4):624-637.
442. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:354.
443. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, et al., Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:67.
444. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, et al., Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:27-9.
445. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, et al., Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-53.
446. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, et al., Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. *Clin Invest Med*. 1992;15(4):371-5.
447. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, et al., Comparative analysis of psoriatic spondyloarthropathy between men and women. *Rheumatol Int*. 2001;21(2):66-8.

448. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al., Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):578-82.
449. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, et al., Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e5652.
450. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, et al., The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(2): 279-286.
451. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, et al., Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):552-6.
452. Hootman JM, Macera CA, Helmick CG, et al., Influence of physical activity-related joint stress on the risk of self-reported hip/knee osteoarthritis: a new method to quantify physical activity. *Prev Med*. 2003;36(5):636-44.
453. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al., Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):141-7.
454. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al., Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1157-62.
455. Gremese E, Carletto A, Padovan M, et al., Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):94-100.
456. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, et al., Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):875-81.
457. Højgaard P, Glintborg B, Kristensen LE, et al., The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2191-2199.
458. Iannone F, Fanizzi R, Scioscia C, et al., Body mass does not affect the remission of psoriatic arthritis patients on anti-TNF- α therapy. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(1):41-4.

459. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, et al., Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):861-6.
460. Højgaard P, Glinthorg B, Hetland ML, et al., Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2130-6.
461. Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al., Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):532-9.
462. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):849-54.
463. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al., A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Dec;42(12):1460-8.
464. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al., The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1038-43.
465. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol*. 2008;35(3):469-71.
466. Lubrano E, Parsons WJ, Perrotta FM. Assessment of Response to Treatment, Remission, and Minimal Disease Activity in Axial Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol*. 2016;43(5):918-23.
467. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al., A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):319-26.
468. Soriano ER. The actual role of therapy with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:67-70.
469. Colombo D, Chimenti S, Grossi PA, et al., Efficacy of cyclosporine A as monotherapy in patients with psoriatic arthritis: a subgroup analysis of the SYNERGY Study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(3):297-301.

470. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, et al., Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(5):398-406.
471. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al., Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):697-705.
472. Goldminz AM, Gottlieb AB. Ustekinumab for psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:86-9.
473. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al., Tumour necrosis factor α blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1007-11.
474. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al., Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1984-1988.
475. Johnsson HJ, McInnes IB. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S115-8.
476. Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):5-29.
477. Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(2):45-53.
478. Mease PJ, Lesperance T, Liu M, et al., Changes in Treatment Patterns in Patients with Psoriatic Arthritis Initiating Biologic and Nonbiologic Therapy in a Clinical Registry. *J Rheumatol.* 2017 Feb;44(2):184-192.
479. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al., Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):211-6.
480. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al., Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 Suppl 3:12-29.
481. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM, et al., Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7):1015-21.

482. Eder L, Chandran V, Cook R, et al., The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol.* 2017;44(3):286-291.
483. Khraishi M, Aslanov R, Rampakakis E, et al., Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(10):1495-500.
484. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al., Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1830-5.
485. Wu S, Li WQ, Han J, et al., Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):304-10.
486. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):612-20.
487. Shrestha A, Bahce-Altuntas A, Mowrey W, et al., Active peripheral inflammation is associated with pro-atherogenic lipid profile in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):286-290.
488. Costa L, Caso F, Atteno M, et al., Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2014;33(6):833-9.
489. Wu JJ, Rowan CG, Bebachuk JD, et al., Total cholesterol, lipoprotein, and triglyceride levels in tumor necrosis factor inhibitor-treated patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or rheumatoid arthritis. *Int J Dermatol.* 2015;54(10):e442-5.
490. Agca R, Heslinga M, Kneepkens EL, et al., The Effects of 5-year Etanercept Therapy on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2017. pii: jrheum.161418.