



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ

ΒΕΝΕΤΣΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΑΛΙΚΗ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2021

«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)».

Πρόλογος

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής με θέμα «επιδημιολογία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας στη Βορειοδυτική Ελλάδα» αποτέλεσε μια ενδιαφέρουσα και πολύτιμη εμπειρία καθώς μου έδωσε την ευκαιρία να μελετήσω σε βάθος την Ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η καταγραφή των περιστατικών με Ρευματοειδή αρθρίτιδα από τη Βορειοδυτική Ελλάδα και η εκτίμηση της μεταβολή της επίπτωσης της νόσου σε μια χρονική περίοδο 40 ετών. Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στη Ρευματολογική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ελπίζω τα συμπεράσματα της μελέτης να συνεισφέρουν στην κατανόηση της έκφρασης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας γεωγραφικά και χρονικά στην Ελλάδα.

Από πλευράς μου, θα ήθελα να εκφράσω τον απέραντο σεβασμό μου και τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς τον καθηγητή Αλέξανδρο Δρόσο, επιστημονικό υπεύθυνο της διατριβής μου, για την άρτια επιστημονική και την ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της διατριβής. Καθότι καθηγητής μου κατά τη διάρκεια των σπουδών μου στην ιατρική σχολή του πανεπιστημίου Ιωαννίνων αποτέλεσε το εφαλτήριο για την μετέπειτα επαγγελματική μου ενασχόληση στη ρευματολογία και με ενέπνευσε με την αφοσίωσή του απέναντι στους ασθενείς και την ακούραστη εργατικότητα του.

Ευχαριστώ ιδιαίτερω τον καθηγητή επιδημιολογίας κύριο Ιωάννη Αλαμάνο για τη βοήθειά του και τις πολύτιμες συμβουλές που μου πρόσφερε στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Θερμές ευχαριστίες στην καθηγήτρια κυρία Παρασκευή Βούλγαρη αρχικά για την ευκαιρία που μου έδωσε να εργαστώ μαζί της στην Ρευματολογική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων. Το αστείρευτο ενδιαφέρον της για τους ασθενείς, αλλά και για διαρκή εκπαίδευση αποτελεί έμπνευση για όλους τους νέους ρευματολόγους. Η συμβολή της για την ολοκλήρωση της διατριβής ήταν καθοριστική.

Ακόμη, θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες στον καθηγητή Αθανάσιο Τζιούφα δίπλα στον οποίο εργάστηκα κατά την ειδικότητά μου στην κλινική της Παθολογικής Φυσιολογίας στο γενικό νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό». Η εμπιστοσύνη του προς το πρόσωπό μου υπήρξε καθοριστική για την ιατρική μου εκπαίδευση.

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει σε όλους τους ιατρούς και νοσηλευτές που για 40 έτη προσέφεραν στην περιθαλψη των ασθενών και ενίσχυσαν με το έργο τους την αναλυτική καταγραφή και την αρχειοθέτηση της νόσου στο ρευματολογικό τμήμα του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Τέλος, θα ήθελα να υποβάλω τις ευχαριστίες μου στον Ακαδημαϊκό-καθηγητή κύριο Χαράλαμπο Μουτσόπουλο, ασθενείς του οποίου είχα την τιμή να περιθάλψω κατά την ειδίκευσή μου στην κλινική της Παθολογικής Φυσιολογίας του γενικού νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Υπήρξε όχι μόνο ο θεμελιωτής του ρευματολογικού τμήματος στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ιωαννίνων, αλλά και ο δάσκαλος όλων των καθηγητών δίπλα στους οποίους είχα την τιμή να εκπαιδευτώ.

Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	1
Όρκος του Ιπποκράτη.....	7
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ	9
Κεφάλαιο 1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	13
1.1 Ορισμός.....	13
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	14
1.2.1 Βιβλιογραφία και Εικαστική τέχνη.....	15
1.2.2 Παλαιοπαθολογία.....	16
1.2.3 Στοιχεία από μελέτες πληθυσμού	16
Κεφάλαιο 2. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.....	18
2.1 Γενετικοί παράγοντες.....	18
2.2 Επιγενετική.....	20
2.3 Φύλο	20
2.4 Κάπνισμα	21
2.5 Εισπνοή σκόνης	21
2.6 Μικροβίωμα	22
2.7 Άλλοι παράγοντες κινδύνου	23
Κεφάλαιο 3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί Ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	24
3.1 Προκλινική RA	24
3.2 Πρώιμη και εγκατεστημένη RA.....	26
3.3 Παθογένεια	27
3.3.1 Ο αρθρικός υμένας	27
3.3.2 Βλάβη στις αρθρώσεις	29
3.3.3 Δίκτυα κυτταροκινών και σηματοδότησης	31
Κεφάλαιο 4. Διάγνωση Ρευματοειδούς αρθρίτιδας	33
4.1 Εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις	33
4.2 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	34
4.2.1 Δερματική προσβολή.....	35
4.2.2 Πνευμονική προσβολή.....	35
4.2.3 Καρδιαγγειακό σύστημα.....	36
4.2.4 Οφθαλμικές εκδηλώσεις.....	37
4.2.5 Προσβολή νευρικού.....	37
4.2.6 Νεφρική προσβολή	37
4.2.7 Σύνδρομο Felty.....	38

4.3 Κριτήρια ταξινόμησης	38
Κεφάλαιο 5. Διαχείριση ασθενών με Ρευματοειδή αρθρίτιδα	42
5.1 Μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου	42
5.1.1 Βαθμολογίες CDAI και SDAI	43
5.1.2 Βαθμολογία DAS	44
5.1.3 Κριτήρια ανταπόκρισης ACR	44
5.2 Στοχευμένη θεραπευτική στρατηγική	45
5.3 Θεραπευτική προσέγγιση	46
5.3.1 Γλυκοκορτικοειδή.....	46
5.3.2 Τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs)	47
5.3.3 Συμβατικά συνθετικά DMARDs (csDMARDs).....	48
5.3.4 Βιολογικά DMARDs (bDMARDs).....	49
- Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNFi).....	49
- Αναστολέας Ιντερλευκίνης 1 (IL-1).....	52
- Αναστολείς υποδοχέα ιντερλευκίνης-6 (IL-6)	53
- Αναστολέας CD80/86-CD28	54
- Anti-CD 20 θεραπεία / Rituximab (RTX).....	54
5.3.5 Στοχευμένα συνθετικά DMARDs (tsDMARDs): Αναστολείς JAK	55
5.4 Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών	57
5.5 Μη-ανταπόκριση στη θεραπεία	58
5.6 Βιο-ομοειδή	59
Κεφάλαιο 6. Επιδημιολογία	61
6.1 Τύποι πληθυσμών μελέτης.....	61
6.2 Επιπολασμός (Prevalence)	62
6.3 Επίπτωση (Incidence)	63
6.4 Επιπολασμός της RA.....	64
6.4.1 Γενικές παρατηρήσεις	64
6.4.2 Παγκόσμιος επιπολασμός – Γεωγραφική μεταβλητότητα	65
Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων	66
6.5 Επίπτωση της RA	75
6.5.1 Γενικές παρατηρήσεις	75
6.5.2 Παγκόσμια επίπτωση και χρονική μεταβλητότητα	76
6.6 Αλλαγές στη σοβαρότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	80
6.6.1 Δραστηριότητα ασθένειας.....	80
6.6.2 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις.....	81

6.6.3 Καταστροφή των αρθρώσεων.....	81
6.6.4 Θνησιμότητα	82
6.7 Πιθανά σενάρια-εξηγήσεις για την μεταβλητότητα της PA.....	84
6.7.1 Μελέτες μεταναστών	85
6.7.2 Γενετικοί παράγοντες.....	86
6.7.3 Από του στόματος αντισυλληπτικά.....	86
6.7.4 Εγκυμοσύνη και θηλασμός	87
6.7.5 Ορμόνες ανδρικού φύλου.....	87
6.7.6 Τροπικές λοιμώξεις	88
6.7.7 Υψόμετρο	88
6.7.8 Άλλοι παράγοντες	88
6.8 Επιδημιολογικά δεδομένα για τη PA από την Ελλάδα.....	89
Σκοπός της μελέτης	91
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	93
Κεφάλαιο 1. Μεθοδολογία εκτέλεσης του έργου	94
1.1 Πληθυσμός	94
1.2 Ασθενείς	97
1.3 Καταγραφή στοιχείων.....	98
1.4 Στατιστική ανάλυση	98
Κεφάλαιο 2. Χαρακτηριστικά ασθενών με PA.....	101
2.1 Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με PA	101
2.2 Ανάλυση δεδομένων ανά δεκαετία διάγνωσης.....	103
2.3 Ανάλυση δεδομένων με βάση το φύλο.....	108
2.4 Συσχετίσεις	113
Κεφάλαιο 3. Επίπτωση PA στη ΒΔ Ελλάδα στη διάρκεια 40 ετών (1980 μέχρι και το 2019)	116
3.1 Κατανομή νέων περιστατικών ανά δεκαετία μελέτης	116
3.2 Μέση ετήσια επίπτωση PA ανά δεκαετία μελέτης	118
3.3 Μέση ετήσια επίπτωση ανά δεκαετία και ανά νομό στην περιοχή μελέτης.....	120
3.4 Επίπτωση νέων περιστατικών με PA προτυπωμένα για την ηλικία και το φύλο	122
3.5 The chi-square test for trend in proportions (χ^2 -test για τάση σε αναλογίες).....	124
Συζήτηση.....	126
Πλεονεκτήματα και περιορισμοί	130
Περίληψη.....	133
Summary	137
Βιβλιογραφία	141

Ὁρκος του Ιπποκράτη

Ὁμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὁρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ συγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ

PA	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
TKE	ταχύτητα καθίζησης ερυθρών
ACPAs	Anti-citrullinated protein antibodies (Αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων)
ACR	American College of Rheumatology (Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας)
ADA	Adalimumab (Ανταλιμουμάμπη)
bDMARDs	biological disease-modifying antirheumatic drugs (Βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα)
BMI	Body mass index (Δείκτης μάζας σώματος)
CDAI	Clinical disease activity index (Δείκτης δραστηριότητας κλινικής νόσου)
CI	Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)
CZP	Certolizumab Pegol (Πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη)
CRP	C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
csDMARDs	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (Συμβατικά συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα)
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (Κυτταροτοξικό T-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4)
DAS	Disease Activity Score (Βαθμολογία δραστηριότητας νόσου)
DAS28	Disease Activity Score 28 joint counts (Βαθμολογία δραστηριότητας νόσου μόνο για 28 αρθρώσεις)

DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs (Τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα)
EAMs	Extraarticular manifestations (Εξωαρθρικές εκδηλώσεις)
EBV	Epstein–Barr virus
EMA	European Medicines Agency (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων)
EULAR	European League Against Rheumatism (Ευρωπαϊκή Ένωση κατά του Ρευματισμού)
ETN	Etanercept (Ετανερσέπτη)
FLS	Fibroblast-like synoviocytes (Υμενοκύτταρα τύπου Β)
FDA	Food and Drug Administration (Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων)
GBD	Global Burden of Diseases (Διεθνής Επιβάρυνση από Ασθένειες)
GFR	Glomerular Filtration Rate (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης)
GOL	Golimumab (Γκολιμουμάμπη)
HLA	Human leukocyte antigen (Αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων τάξης II)
HR	Hazard ratio (Λόγος επιπτώσεων)
ILD	Interstitial lung disease (Διάμεση πνευμονοπάθεια)
ILs	Interleukins (Ιντερλευκίνες)

IL1RA	IL-1 receptor antagonist protein (Πρωτεΐνη ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1)
IFX	Infliximab (Ινφλιξιμάμπη)
JAKs	Janus kinases (Κινάσες Janus)
MAPKs	Mitogen-activated protein kinases (Πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιημένες από μιτογόνα)
miRNAs	microRNAs (ΜικροRNAs)
MTX	Methotrexate (Μεθοτρεξάτη)
MHC	Major histocompatibility complex (Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας)
MLS	Macrophage-like synovialocytes (Υμενοκύτταρα τύπου A)
MMPs	Matrix metalloproteinases (Μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας)
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη)
NSIP	Nonspecific interstitial pneumonia (Μη ειδική διάμεση πνευμονία)
PAD	Peptidylarginine deaminase (Απαμινάση της πεπτιδυλ-αργινίνης)
RANKL	Receptor activator of nuclear factor κB ligand (Ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κΒ)
RF	Rheumatoid factor (Ρευματοειδής παράγοντας)
RR	Relative risk (Σχετικός κίνδυνος)

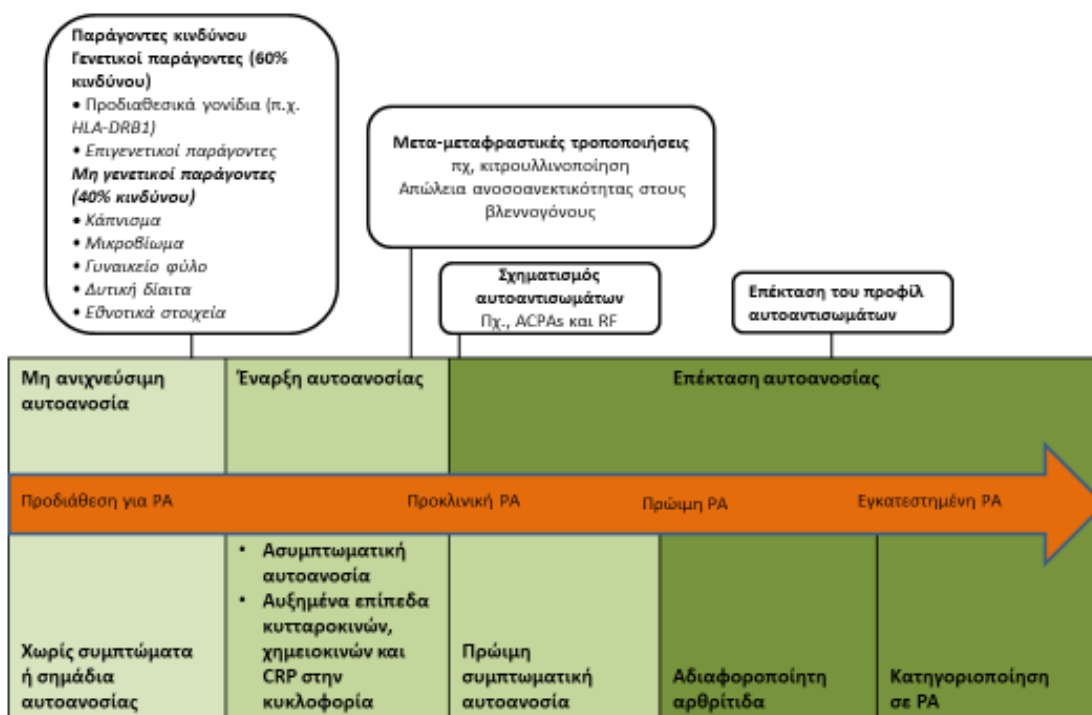
RCT	Placebo-controlled randomized controlled trial (Τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο)
RTX	Rituximab (Ριτουξιμάμπη)
SE	Shared epitope (Κοινός επίτοπος)
SDAI	Simplified Disease Activity Index (Απλοποιημένος δείκτη δραστηριότητας νόσου)
sDMARDs	Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (Συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα)
SMR	Standardized mortality ratio (Προτυποποιημένος λόγος θνησιμότητας)
STAT	Signal transducer and activator of transcription (Μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητής των παραγόντων μεταγραφής)
TNF	Tumor necrosis factor (Παράγοντας νέκρωσης όγκων)
TNFi	Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors (Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων)
tsDMARDs	Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (Στοχευμένα συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα)
TCZ	Tocilizumab (Τοσιλιζουμάμπη)
UI	Uncertainty interval (Διάστημα αβεβαιότητας)
UIP	Usual interstitial pneumonia (Συνήθης διάμεση πνευμονία)
WHO	World health organization (Παγκόσμιος οργανισμός υγείας)

Κεφάλαιο 1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

1.1 Ορισμός

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι ένα χρόνια, φλεγμονώδες, αυτοάνοσο νόσημα άγνωστης αιτιολογίας. Παρότι περιλαμβάνει ποικιλία συστηματικών εκδηλώσεων, το χαρακτηριστικό γνώρισμα της εγκατεστημένης ΡΑ είναι η επίμονη φλεγμονή του αρθρικού υμένα, που συνήθως αφορά σε περιφερικές αρθρώσεις με συμμετρική κατανομή. Η φλεγμονώδης υμενίτιδα προκαλεί καταστροφή του χόνδρου και οστικές διαβρώσεις, με αποτέλεσμα την αποσταθεροποίηση της συνεκτικότητας της άρθρωσης. Εάν δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, η νόσος μπορεί να οδηγήσει σε συσσωρευμένη βλάβη στις αρθρώσεις και μη αναστρέψιμη αναπηρία.

Η ΡΑ είναι μια ετερογενής ασθένεια, με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και παθογενετικών μηχανισμών ανάμεσα σε άτομα με την ίδια διάγνωση ή και σε διαφορετικά στάδια της εξέλιξής της. Στην εμφάνιση της νόσου εμπλέκονται περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι επιδρούν σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, ενεργοποιούν αυτοάνοσους μηχανισμούς και οδηγούν αρχικά σε πρώιμη ΡΑ και εν συνεχεία σε εγκατεστημένη νόσο. (Εικόνα 1) [1].



Εικόνα 1. Ανάπτυξη και εξέλιξη της ΡΑ.

Τόσο οι γενετικοί όσο και οι μη γενετικοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στη νόσο και πιθανώς απαιτούνται πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου προτού ενεργοποιηθεί η ΡΑ. Η εξέλιξη της νόσου συνεπάγεται έναρξη και διάδοση της αυτοανοσίας έναντι τροποποιημένων αυτοαντιγόνων, η οποία μπορεί να συμβεί χρόνια πριν από την έναρξη της υποκλινικής αρθρίτιδας και την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. ACPA: αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, RF: ρευματοειδής παράγοντας [1].

Μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζει αυτοαντισώματα τα οποία στρέφονται έναντι του Fc της ανοσοσφαιρίνης IgG (Ρευματοειδής παράγοντας (Rheumatoid factor ή RF)) ή και έναντι κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (anti-citrullinated protein antibodies ή ACPA). Ωστόσο, αν και τα αυτοαντισώματα είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της νόσου (οροθετική ΡΑ), ορισμένα άτομα είναι αρνητικά για αυτά τα αυτοαντισώματα (οροαρνητική ΡΑ).

Τις δυο τελευταίες δεκαετίες έχουμε νέα δεδομένα σχετικά με τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς, ενώ τα ανανεωμένα κριτήρια ταξινόμησης, που περιλαμβάνουν πληροφορίες από ομάδες ασθενών με πολύ πρώιμη ΡΑ, βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Σημαντικές εξελίξεις έχουν παρατηρηθεί στην εκτίμηση των ασθενών και τις θεραπευτικές στρατηγικές με την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, οδηγώντας σε σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης των περισσότερων ασθενών. Αν και δεν μπορούμε ακόμη να θεραπεύσουμε την ΡΑ, η ύφεση είναι πλέον ένας εφικτός στόχος. Ωστόσο, για εκείνους τους ασθενείς που δεν μπορούν ακόμη να επιτύχουν ύφεση περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη με στόχο το μέγιστο θεραπευτικό όφελος.

1.2 Ιστορική αναδρομή

Ο όρος ΡΑ επινοήθηκε από τον Άγγλο κλινικό Sir Alfred Garrod το 1859 [2]. Ωστόσο, αρχικά περιλάμβανε όχι μόνο την οροαρνητική αρθρίτιδα, αλλά την πολυαρθρική οστεοαρθρίτιδα [3]. Πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι η ΡΑ είναι μια νέα ασθένεια που παρουσιάστηκε στον Παλιό Κόσμο, επειδή δεν βρέθηκαν στοιχεία για την ύπαρξή της στην Ευρώπη, την Ασία ή την Αφρική πριν από τον 17ο αιώνα. Έτσι, η ΡΑ μπορεί να προήλθε από τον Νέο Κόσμο πριν από χιλιάδες χρόνια, και όπως η σύφιλη, να διέσχισε τον Ατλαντικό Ωκεανό αρκετά χρόνια

μετά την ανακάλυψη της Αμερικής από τον Κολόμβο το 1492 [4]. Αυτή η υπόθεση δεν είναι μόνο ιστορικού, αλλά και επιδημιολογικού ενδιαφέρον γιατί αυξάνει την πιθανότητα ένας περιβαλλοντικός (μολυσματικός) παράγοντας να σχετίζεται με την αιτιοπαθογένεια της νόσου [3].

Τα βασικότερα στοιχεία για την εμφάνιση της PA προέρχονται από την ιατρική και τη λοιπή βιβλιογραφία, την εικαστική τέχνη, την παλαιοπαθολογία καθώς και από επιδημιολογικές μελέτες για την εμφάνιση της νόσου.

1.2.1 Βιβλιογραφία και Εικαστική τέχνη

Στην ιατρική βιβλιογραφία, η πρώτη απολύτως πειστική περιγραφή της PA δημοσιεύθηκε από τον Landre-Beauvais το 1800 [5], που την ονόμασε «La Goutte Primitie Asthenique» «Πρωτοπαθή ασθενική ουρική αρθρίτιδα». Ενώ η ουρική αρθρίτιδα ήταν κατά κύριο λόγο μια νόσος ισχυρών και πλούσιων ανδρών, αυτό ο νέος τύπος της ουρικής αρθρίτιδας επηρέαζε κυρίως τις γυναίκες και χαρακτηριζόταν από πολυαρθρική έναρξη και αδυναμία.

Από την υπόλοιπη βιβλιογραφία δεν υπάρχει αναφορά της PA στη Βίβλο ή στα έργα του Σαίξπηρ [6], ενώ οι περισσότερες λογοτεχνικές περιγραφές της αρθρίτιδας πριν το 1800 υποδηλώνουν την ουρική αρθρίτιδα. Η μόνη εξαίρεση είναι αυτή της Madame de Sevigne (πέθανε το 1696), η οποία περιέγραφε τη δική της αρθρική νόσο στις επιστολές της, μια περιγραφή που ικανοποιεί τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology ή ACR) για τη PA [7].

Στοιχεία της PA έχουν βρεθεί σε Φλαμανδικά και Ολλανδικά έργα ζωγραφικής, κυρίως από τον 17ο αιώνα. Υπάρχουν παραδείγματα στα έργα του Rubens (1577- 1640), ο οποίος μπορεί να υπέφερε και ο ίδιος από την νόσο [8]. Η υπηρέτρια στο "The Painter's Family" του Jacob Jordaens (1593-1678) έχει οίδημα στις μετακαρποφαλαγγικές και εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Στο πορτραίτο του Siebrandus Sixtius το 1631, ένας Ολλανδός ιερέας, το χέρι παρουσιάζεται με οίδημα και ωλένια απόκλιση [9]. Ωστόσο, οι ιστορικοί της τέχνης προειδοποιούν για την υπερβολική ερμηνεία έργων τέχνης, που δεν είναι επιστημονικές εικόνες και ως εκ τούτου υπόκεινται σε καλλιτεχνικές και ατομικές ερμηνείες [10]. Στην Αφρική, δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη PA πριν από τον 20ο αιώνα. Οι ασθένειες που πλήττουν τους αρχαίους Αιγύπτιους όπως αντικατοπτρίζονται στα

σχέδιά τους, έχουν περιγραφεί καλά [11] αλλά δεν περιλαμβάνουν τη ΡΑ. Στην υποσαχάρια Αφρική δεν έχουν βρεθεί σχέδια ή ειδώλια που να απεικονίζουν την νόσο, ούτε γίνεται αναφορά σε ιστορίες αυτόχθονων πληθυσμών [12].

1.2.2 Παλαιοπαθολογία

Η Παλαιοπαθολογία, ένας όρος που εισήγαγε ο Sir Marc Armand Ruffer, εξέχοντας καθηγητής Βακτηριολογίας στην Ιατρική Σχολή του Καΐρου στα τέλη του αιώνα, διερευνά τις ασθένειες των προϊστορικών ανθρώπων αξιοποιώντας τα σημάδια που αυτές άφησαν πάνω στα οστά [13]. Η παρουσία σπονδυλίτιδας, ουρικής αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας έχει επιβεβαιωθεί σε σκελετούς και αιγυπτιακές μούμιες ηλικίας έως και 4.000 ετών, ενώ δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την ΡΑ σε υλικό πριν από τον 18ο αιώνα [3,14]. Ωστόσο, πρόσφατα τέθηκε η υπόθεση ότι η ΡΑ εμφανίστηκε περίπου το 4000 π.Χ. στο Νέο Κόσμο. Αυτό βασίζεται σε ευρήματα από σκελετικά υπολείμματα αρχαίων Ινδιάνων της Βόρειας Αμερικής, τα οποία παρουσίαζαν συμμετρική διαβρωτική πολυαρθρίτιδα σε μικρές και μεγάλες αρθρώσεις χωρίς προσβολή των αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης και των ιερολαγόνιων αρθρώσεων, καθώς και χωρίς αντιδραστικό σχηματισμό οστού. Οι ερευνητές μπόρεσαν να εντοπίσουν την αρχική τοποθεσία της νόσου, η οποία τελικά τον 18ο αιώνα διείσδυσε σε Ευρωπαίους εξερευνητές και εξαπλώθηκε προς την υπόλοιπη Αμερική και τον Παλιό Κόσμο [4]. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές αμφισβήτησαν την προέλευση της νόσου από το Νέο Κόσμο βασιζόμενοι στην εύρεση στοιχείων της νόσου σε σκελετικά υπολείμματα στη Σκανδιναβία [15], τα περισσότερα από τα οποία όμως τελικά φαίνεται πως αντιπροσωπεύουν σπονδυλοαρθροπάθειες [16]. Η υπόθεση ότι η ΡΑ προήλθε από τη Βόρεια Αμερική υποστηρίζεται επίσης από το απουσία στοιχείων ΡΑ σε περισσότερους από 25.000 σκελετούς που έχουν βρεθεί στην Ευρώπη, την Αφρική και τη Μέση Ανατολή [16].

1.2.3 Στοιχεία από μελέτες πληθυσμού

Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών πληθυσμού είναι συμβατά με την υπόθεση ότι η ΡΑ προήλθε από τη Βόρεια Αμερική και από εκεί εξαπλώθηκε στην Ευρώπη και σε άλλα μέρη του κόσμου. Συγκεκριμένα, ορισμένοι πληθυσμοί Ινδιάνων της Βόρειας Αμερικής έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού της ΡΑ [17], κατά μέσο όρο πέντε φορές μεγαλύτερο

από το ~1% που αναφέρεται γενικά σε λευκούς πληθυσμούς στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη [18]. Αντιθέτως πληθυσμοί από την Αφρική και την Ασία, οι οποίοι πιθανά ήρθαν σε επαφή με το Νέο κόσμο αργότερα από τους Ευρωπαίους, έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού σε σχέση με τους λευκούς [19]. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν καταγεγραμμένα στοιχεία για την ύπαρξη ασθενών με ΡΑ στην Ευρώπη πριν από το 17ο αιώνα, καθώς και στην Αφρική πριν από τον 20ο αιώνα.

Έτσι, η υπόθεση ότι η ΡΑ προήλθε από τον Νέο Κόσμο στην αρχαιότητα και εξαπλώθηκε στον Παλιό Κόσμο μετά τον ευρωπαϊκό αποικισμό στη Βόρεια Αμερική προέρχεται από μία πηγή που έμμεσα υποστηρίζεται από τα ποσοστά εμφάνισης σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Εάν μια τέτοια υπόθεση μπορούσε να αποδειχθεί, η νόσος θα ήταν σχεδόν μοναδική στην ανθρώπινη παθολογία [3].

Κεφάλαιο 2. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Αρκετοί παράγοντες κινδύνου είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΡΑ, συμπεριλαμβανομένων του γυναικείου φύλου, γενετικών, και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν το κάπνισμα, η έκθεση σε διοξείδιο του πυριτίου, μολυσματικές ουσίες, η ανεπάρκεια σε βιταμίνη D, η παχυσαρκία και οι αλλαγές στα μικροβιώματα (εικόνα 1), αν και οι μελέτες για ορισμένους από αυτούς τους παράγοντες δεν είναι πολύ ισχυρές.

2.1 Γενετικοί παράγοντες

Η ΡΑ έχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Μελέτες σε διδύμους έχουν εκτιμήσει ότι η κληρονομικότητα (δηλαδή, η αναλογία φαινοτυπικής διακύμανσης που οφείλεται σε γενετική διακύμανση σε έναν πληθυσμό) της ΡΑ είναι ~ 60% [20]. Αυτό αφορά ασθενείς με ΡΑ που είναι θετικοί για ACPAs [21], ενώ οι εκτιμήσεις για την οροαρνητική νόσο είναι χαμηλότερες [22]. Ωστόσο, τα πανομοιότυπα δίδυμα παρουσιάζουν μόνο 12-15% ποσοστά συμφωνίας για την νόσο, γεγονός που υποδηλώνει ότι μη-κωδικοποιούμενοι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιρρέπεια για την νόσο.

Συγκεκριμένες γενετικές θέσεις του αντιγόνου ανθρώπινων λευκοκυττάρων τάξης II ((human leukocyte antigen ή HLA, γνωστό και ως μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex ή MHC)), οι οποίες κωδικοποιούν μόρια του MHC περιέχουν τον κοινό επίτοπο (shared epitope ή SE) και παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με τη νόσο [23]. Ο SE είναι ένα ειδικό μοτίβο αμινοξέων που κωδικοποιείται από αλληλία του γενετικού τόπου του HLA-αντιγόνου D (DR), ιδίως των HLA DRB1*01 και HLA DRB1*04, τα οποία συνδέονται σημαντικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ. Ωστόσο, έχουν προσδιοριστεί και άλλοι γενετικοί τόποι με ασθενέστερη συσχέτιση, οι περισσότεροι των οποίων συνδέονται με ανοσολογικά και φλεγμονώδη μονοπάτια [24,25]. Μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος [26,27,28] με λεπτομερή χαρτογράφηση [29], μελέτες σε υποψήφια γονίδια [30,31,32,33] και μια μετα-ανάλυση μελετών [25] συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος σε >100.000 άτομα έχουν εντοπίσει ~100

γενετικούς τόπους σε ολόκληρο το γονιδίωμα που φιλοξενούν παραλλαγές που προδιαθέτουν στην νόσο. Πολλές από τις πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από αυτά τα γονίδια μπορούν δυνητικά να αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο. Αν και πολλά αλληλία συσχετίζονται μόνο ασθενώς με τη PA και πιθανώς αλληλεπιδρούν με άλλα γονίδια και το περιβάλλον [34], έχει παρατηρηθεί μια μέτρια αθροιστική επίδραση όταν είναι αρκετά από αυτά παρόντα ταυτόχρονα [35]. Επιπλέον, έχουν αποκαλυφθεί γενετικές διαφορές μεταξύ της ACPA-θετικής και της ACPA-αρνητικής PA [36]. Για παράδειγμα, οι παραλλαγές στα γονίδια HLA - DRB1, RPTN22, BLK, ANKRD55 και IL6ST συσχετίζονται με τη PA ανεξάρτητα από την ορολογική κατάσταση ενώ τα γονίδια AFF3, CD28 και TNFAIP3 βρίσκονται μόνο στην οροθετική PA και τα PRL και NFIA βρίσκονται μόνο στην οροαρνητική PA [36,37].

Οι παραλλαγές που σχετίζονται με τη PA συνήθως χαρτογραφούνται σε περιοχές ενισχυτών [38], οι οποίοι μπορούν να ρυθμίσουν ένα ή περισσότερα γονίδια σε απομακρυσμένες τοποθεσίες ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο. Έτσι, οι γενετικές παραλλαγές που χαρτογραφούνται σε προφανώς διαφορετικές περιοχές ενός χρωμοσώματος μπορεί να ρυθμίζουν το ίδιο γονίδιο [39,40]. Η κατανόηση αυτής της πολύπλοκης ρύθμισης είναι βασική για να καθοριστούν τα γονίδια των διαφόρων τύπων κυττάρων που σχετίζονται με την προδιάθεση στην εκδήλωση της νόσου, και τα οποία, με τη σειρά τους θα επιτρέψουν τη στρωματοποίηση του πληθυσμού των ασθενών με PA σε ομάδες με βάση το αιτιολογικό μονοπάτι. Αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην κατανόηση της επιρρέπειας στη PA, εξίσου σημαντικές είναι και οι μελέτες που στοχεύουν στον εντοπισμό βιοδεικτών της σοβαρότητας της νόσου. Πράγματι, αρκετά γονίδια επιρρέπειας στη PA σχετίζονται και με τη σοβαρότητα της νόσου (π.χ. HLA DRB1, IL2RA, DKK1, GRZB, MMP9 και SPAG16) [41,42], ενώ νέες μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη γονιδίων που σχετίζονται μόνο με τη σοβαρότητα, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται το FOXO3 [41,43]. Σημαντική πρόοδος θα αποτελούσε η πρόβλεψη της επιτυχίας της θεραπείας, αλλά κανένας γενετικός βιοδείκτης δεν έχει ακόμη εντοπιστεί με ακρίβεια, εν μέρει λόγω των μικρών μεγεθών δειγμάτων και της περιορισμένης ισχύος των μέχρι τώρα μελετών [44].

2.2 Επιγενετική

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τη PA είναι εμπλουτισμένες με επιγενετικές τροποποιήσεις της χρωματίνης στα CD4+ T βοηθητικά κύτταρα [38]. Οι επιγενετικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA και της ακετυλίωσης της ιστόνης, μπορεί να παίξουν ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Σε ζεύγη μονοζυγωτικών διδύμων η μεθυλίωση του DNA στο EXOSC1 (που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην αποικοδόμηση του RNA) διέφερε μεταξύ του προσβεβλημένου και του μη προσβεβλημένου δίδυμου από PA [45]. Η μεγαλύτερη μελέτη για τη μεθυλίωση του DNA προσδιόρισε την παρουσία 9 συστάδων (clusters) με διαφορετικό μοτίβο μεθυλίωσης στην περιοχή HLA σε άτομα με PA σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση των γενετικών παραλλαγών του HLA δρα, εν μέρει, λόγω τροποποιημένης μεθυλίωσης του DNA [46]. Η μεθυλίωση του DNA παρέχει έναν μηχανισμό μέσω του οποίου περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές στην κυτταρική δραστηριότητα. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε καπνιστές με PA τα επίπεδα μεθυλίωσης είναι υψηλότερα στα άτομα που έχουν θετικά ACPA και που φέρουν το αλληλόμορφο κινδύνου HLA DRB1 σε σχέση με εκείνα που δεν το φέρουν· αυτή η διαφορά στη μεθυλίωση δεν παρατηρήθηκε σε μη καπνιστές [47]. Τέλος, δύο μελέτες έχουν αναδείξει την παρουσία διαφορετικών μοτίβων μεθυλίωσης και μεταγραφής του DNA στα υμενοκύτταρα τύπου B (fibroblast-like synovialocytes ή FLS) σε διαφορετικές αρθρώσεις ασθενών με PA· ένα εύρημα που μπορεί να εξηγεί γιατί η νόσος τείνει να είναι συμμετρική και να προσβάλλει πιο σοβαρά ορισμένες αρθρώσεις από κάποιες άλλες [48].

2.3 Φύλο

Οι γυναίκες έχουν διπλάσια έως τριπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν PA σε σχέση με τους άνδρες [49]. Πράγματι, ο αθροιστικός δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης PA στους ενήλικες έχει υπολογιστεί περίπου στο 3,6% για τις γυναίκες και στο 1,7% για τους άνδρες [50]. Η υψηλότερη συχνότητα της νόσου στις γυναίκες αποδίδεται, εν μέρει, στις διεγερτικές επιδράσεις των οιστρογόνων στο ανοσοποιητικό σύστημα. Ωστόσο, ο ρόλος των ορμονικών παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου παραμένει αμφιλεγόμενος [51]. Στις γυναίκες, η ατοκία συχνά αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη PA, ενώ η εγκυμοσύνη συχνά

συνδέεται με ύφεση της νόσου, αν και οι εξάρσεις της νόσου είναι συχνές στην περίοδο μετά τον τοκετό. Στις γυναίκες, η PA συνήθως γίνεται συμπτωματική γύρω στη μέση ηλικία ή κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης. Οι άνδρες έχουν μεταγενέστερη έναρξη της νόσου και είναι πιο πιθανό να έχουν θετικό RF και υψηλότερους τίτλους ACPAs [52].

2.4 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη PA με διαβαθμισμένο τρόπο, με διπλασιασμό του κινδύνου μεταξύ των ενεργών καπνιστών με ιστορικό χρήσης 20 πακέτα-έτη (pack-years) σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [53,54]. Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και PA είναι ισχυρότερη ή ακόμη περιορίζεται σε ACPA-θετική νόσο σε άτομα με τουλάχιστον ένα αντίγραφο του SE. Πράγματι, η αλληλεπίδραση μεταξύ του SE και του καπνίσματος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατά 20 φορές ή περισσότερο, σε σχέση με τους μη καπνιστές που δεν φέρουν το SE [55]. Το ενεργό κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξημένη δραστηριότητα της PA [56,57]. Ο αυξημένος κίνδυνος που σχετίζεται με το κάπνισμα μπορεί να προκαλείται από επιγενετικές τροποποιήσεις, καθώς το κάπνισμα έχει συσχετιστεί σημαντικά με υπομεθυλίωση ορισμένων περιοχών DNA, ενώ η θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (disease-modifying antirheumatic drugs ή DMARDs) προκάλεσε υπερμεθυλίωση των ίδιων περιοχών [58]. Περιέργως, τα εισπνεόμενα συστατικά του καπνού του τσιγάρου που δεν περιέχουν νικοτίνη πιστεύεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για PA ενώ τα συστατικά του καπνού όχι [59]. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και PA παραμένει αμφιλεγόμενη καθώς ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα στοιχεία [54,60].

2.5 Εισπνοή σκόνης

Η έκθεση σε διοξείδιο του πυριτίου αποτελεί ένα περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη PA [61]. Πράγματι, μια μελέτη σε πυροσβέστες και άλλους ανταποκριτές έκτακτης ανάγκης που εκτέθηκαν σε σκόνη στον τόπο κατάρρευσης του Παγκόσμιου Κέντρου Εμπορίου το 2001, στη Νέα Υόρκη των Ηνωμένων Πολιτειών, έδειξε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της

PA [62]. Η σκόνη περιείχε κονιοποιημένο τσιμέντο, διοξείδιο του πυριτίου, αμίαντο, ίνες γυαλιού και άλλα υλικά. Επίσης, η επαγγελματική έκθεση σε κλωστοϋφαντουργική σκόνη έχει βρεθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PA σε ένα πληθυσμό γυναικών στη Μαλαισία [63]. Η συσχέτιση παρατηρήθηκε τόσο για θετική όσο και για αρνητική σε ACPA PA.

2.6 Μικροβίωμα

Η περιοδοντική νόσος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PA [64]. Αν και η περιοδοντική νόσος και η PA είναι κλινικά δυο πολύ διαφορετικές οντότητες, οι παθογένειές τους έχουν ομοιότητες χαρακτηριζόμενες από χρόνια φλεγμονή και οστική διάβρωση. Εν μέρει η συσχέτιση μεταξύ PA και περιοδοντικής νόσου πιστεύεται ότι προκαλείται από στοματικά μικροβιώματα, π.χ. *Porphyromonas gingivalis* [65] και *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [66].

Εκτός από τα περιοδοντικά μικροβιώματα, το εντερικό μικροβίωμα μπορεί πιθανά να παίξει σημαντικό ρόλο στη νόσο καθώς η ποικιλία του μειώνεται σε άτομα με PA σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η κατάσταση αυτή η οποία συχνά περιγράφεται στη βιβλιογραφία ως εντερική δυσβίωση χαρακτηρίζεται από διαταραχή των φυσιολογικών βακτηριακών πληθυσμών του εντέρου, με μειωμένα τα επίπεδα των απαραίτητων ωφέλιμων βακτηρίων. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι σπάνιες ταξινομικές βαθμίδες (taxa), όπως τα Ακτινοβακτήρια, αναπτύσσονται σε άτομα με PA, ενώ η ποικιλία των υπολοίπων άφθονων ταξινομικών βαθμίδων μειώνεται [67]. Τα εντερικά επίπεδα του *Prevotella copri* φαίνεται να σηματοδοτούν την πρώιμη νόσο, καθώς αυτό το βακτήριο είναι πιο συχνό σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης νόσο που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία σε σχέση με εκείνους με εγκατεστημένη PA ή με εκείνους που δεν έχουν PA [68]. Σε μια πρόσφατη μελέτη, πεπτίδια δύο νέων αυτοαντιγόνων με σημαντική ομολογία αλληλουχίας με τα πεπτίδια *Prevotella* και άλλα είδη εντερικών βακτηρίων απομονώθηκαν από μόρια HLA-DR ασθενών με PA [69]. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την ύπαρξη μιας σύνδεσης μεταξύ περιβάλλοντος, αυτοανοσίας και νόσου. Όσον αφορά τους ιούς, ο ρόλος της λοίμωξης από παρβοϊό B19 στη PA δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως [70], αλλά η λοίμωξη από τον ιό

Chikungunya, η οποία συνήθως οδηγεί σε οξεία εικόνα πολυαρθραλγίας, μπορεί περιστασιακά να εξελιχθεί σε PA-like παθολογία [71]. Επιπρόσθετα, η λοίμωξη από τον ιό Epstein–Barr virus (EBV) έχει συσχετιστεί με τη νόσο και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές εδώ και πολλές δεκαετίες [72].

2.7 Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Τροποποιησιμοι παράγοντες του τρόπου ζωής έχουν επίσης εμπλακεί στην ανάπτυξη της PA. Για παράδειγμα, η παχυσαρκία έχει ανεξάρτητα συσχετιστεί με μια μέτρια αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου, με λόγο σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio) 1,45 στα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (Body mass index ή BMI) ≥ 30 kg ανά m² σε σχέση με τα άτομα με BMI <25 kg ανά m² [73], ενώ μικρή συσχέτιση έχει διαπιστωθεί μεταξύ μακροχρόνιας μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και μειωμένου κινδύνου για την ανάπτυξη PA [74].

Η μεσογειακή διατροφή έχει ευεργετική επίδραση στη δραστηριότητα της PA, ενώ έχει συσχετιστεί με μια πιο υγιή σύνθεση μικροβίων του εντέρου, με σημαντική μείωση των Lactobacillaceae και σχεδόν πλήρη απουσία του *Prevotella copri* [75]. Ορισμένοι ερευνητές έχουν συσχετίσει την προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή με μια πιθανή μείωση του κινδύνου εμφάνισης PA ιδιαίτερα στις γυναίκες καπνίστριες [76]. Άλλα πρότυπα διατροφής ή ακόμη και δίαιτες που μιμούνται τη νηστεία μπορεί επίσης να καταστέλλουν τη φλεγμονώδη διαδικασία, αλλά η επίδρασή τους στον κίνδυνο ανάπτυξης PA χρειάζεται περαιτέρω έρευνα [77].

Επιπλέον, έχει προταθεί ότι και οι γυναίκες με έντονο μετα-τραυματικό στρες έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [78]. Τέλος, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού εκπαιδευτικού επιπέδου, έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζεται με χειρότερη έκβαση της νόσου, αν και οι μελέτες που υποστηρίζουν αυτή την πιθανότητα απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση [79].

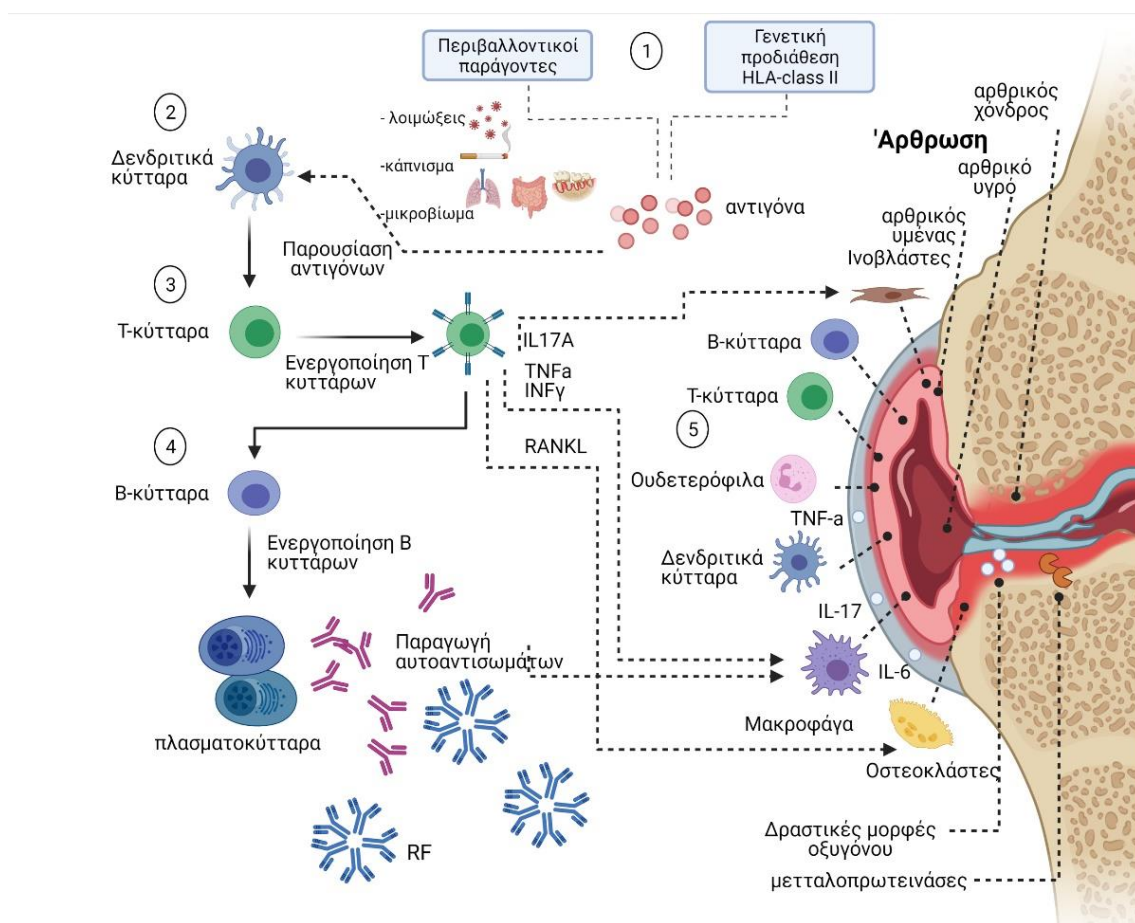
Κεφάλαιο 3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

3.1 Προκλινική ΡΑ

Στους περισσότερους ασθενείς, η παθογένεια της ΡΑ ξεκινά χρόνια πριν εμφανιστεί η κλινική νόσος, αν και υπάρχει η πιθανότητα οξείας έναρξης, η οποία αντανακλά μια άμεση ανοσολογική διαταραχή [80]. Έτσι, η ΡΑ θεωρείται μια συνεχής διαδικασία, η οποία ξεκινά από ένα στάδιο υψηλού κινδύνου ή επιρρέπειας που βασίζεται κυρίως σε γενετικούς παράγοντες και προχωρά στην προκλινική φάση της νόσου, πριν αναπτυχθεί η αρθρική φλεγμονή (πρώιμη ΡΑ). Σε αυτή τη διαδικασία λειτουργούν περιβαλλοντικοί παράγοντες. Τελικά, η εγκατεστημένη ΡΑ αναπτύσσεται σε εκείνους που δεν έχουν επιτύχει αυτοπεριορισμό της φλεγμονής (εικόνα 1).

Η ανάπτυξη της νόσου καθορίζεται από έναν προδιατεθειμένο γονότυπο πάνω στον οποίο περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες λειτουργούν για να καταλήξουν τελικά στη φλεγμονώδη αρθρική απόκριση. Ο τρόπος με τον οποίο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στη νόσο δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, φαίνεται ότι συγκεκριμένοι παράγοντες, όπως για παράδειγμα, ο καπνός του τσιγάρου μπορούν να επιδράσουν στα κύτταρα των βλεννογόνων και να προάγουν τη μεταμεταφραστική τροποποίηση του αμινοξέος αργινίνη σε κιτρουλλίνη σε μια σειρά πρωτεϊνών, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται ενδοκυττάρια πρωτεΐνες (π.χ. ιστόνες) και πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (π.χ. φιβρονεκτίνη, κολλαγόνο τύπου II, ινωδογόνο, ενολάση και βιμεντίνη) μέσω της απαμινάσης της πεπτιδυλ-αργινίνης (peptidylarginine deaminase ή PAD) σε μια διαδικασία που ονομάζεται κιτρουλλινοποίηση [81]. Η κιτρουλλινοποίηση μπορεί επίσης να προκληθεί από το μικροβίωμα *P. gingivalis*, το οποίο είναι συχνό σε περιοδοντική νόσο, εκφράζει την PAD και μπορεί να προκαλέσει κιτρουλλινοποίηση προάγοντας την παραγωγή ACPA [82]. Επιπλέον, το *A. actinomycetemcomitans*, το οποίο παράγει μια τοξίνη που αυξάνει την εισροή ασβεστίου στα ουδετερόφιλα, μπορεί να οδηγήσει σε κιτρουλλινοποίηση των πεπτιδίων και πρόσφατα έχει εμπλακεί στην αιτιολογία της ΡΑ [66].

Μετά την κιτρουλλινοποίηση ή άλλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (π.χ. ακετυλίωση ή καρβαμύλιωση), τα τροποποιημένα πεπτίδια συνδέονται με ετεροδιμερή πρωτεϊνών MHC, ειδικά εκείνα που περιέχουν τον SE, οδηγώντας στην παρουσίαση αντιγόνων από τα δενδριτικά στα T κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν τα B κύτταρα να συνθέσουν μια σειρά αντισωμάτων που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα, συμπεριλαμβανομένου του RF και των ACPAs [83] [84]. Άλλοι μηχανισμοί τροποποίησης πρωτεϊνών, όπως η ακετυλίωση ή η μη ενζυμική καρβαμύλιωση, είναι επίσης πιθανό να μετατρέπουν τα αυτοαντιγόνα σε στόχους για την παραγωγή αυτοαντισωμάτων [85] (εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ο ρόλος των κυττάρων της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας στην ΡΑ

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες προδιαθέτουν στην παραγωγή κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (1). Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως είναι τα δενδριτικά κύτταρα ή μακροφάγα παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα T κύτταρα (2). Η ενεργοποίηση των T κυττάρων οδηγεί στην παραγωγή και έκκριση κυτταροκινών (TNF α , IL17, IL6 κ.α.) (3). Τα B κύτταρα διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα και παράγουν αυτοαντισώματα (όπως RF και ACPA) (4). Τα φλεγμονώδη κύτταρα εισβάλλουν στο αρθρικό υμένα με περαιτέρω παραγωγή κυτταροκινών και μεταλλοπρωτεϊνών, οδηγώντας σε καταστροφή των αρθρώσεων.

Η παρουσία κυκλοφορούντων ACPA, άλλων αντισωμάτων (όπως ο RF), προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών μπορεί να ανιχνευθεί έως και 10 χρόνια πριν από την έναρξη της κλινικής νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ανοσολογική ενεργοποίηση κατά την προκλινική περίοδο. Η παρουσία ACPAs, αλλά και RF, σχετίζεται με μια πιο επιθετική πορεία της νόσου και, ως εκ τούτου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως διαγνωστικός αλλά και ως προγνωστικός δείκτης [86-91]. Τα ACPAs είναι ετερογενή, αλλά η λεπτή εξειδίκευσή τους (δηλ. το ακριβές προφίλ αναγνώρισης πεπτιδίων) δεν φαίνεται από μόνη της να προβλέπει την κλινική πορεία [92,93]. Βιοψίες αρθρικού υμένα ατόμων θετικών για αυτοαντισώματα είναι συχνά φυσιολογικές, ακόμη και στην παρουσία αρθραλγιών [94]. Από την άλλη πλευρά μπορεί να διαπιστωθεί διήθηση του αρθρικού υμένα από φλεγμονώδη κύτταρα χωρίς ο ασθενής να παρουσιάζει κλινικά σημεία και συμπτώματα [95]. Έτσι, η παρουσία ACPAs από μόνη της δεν αρκεί για να προκαλέσει αρθρίτιδα. Ένα επιπλέον γεγονός (π.χ. ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων, η ενεργοποίηση συμπληρώματος ή η μικροαγγειακή προσβολή) είναι πιθανά απαραίτητο για την έναρξη κλινικής αρθρίτιδας που χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και εισροή φλεγμονωδών κυττάρων στον αρθρικό υμένα [96].

3.2 Πρώιμη και εγκατεστημένη RA

Η πρώιμη RA χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του αρθρικού υμένα με διήθηση μονοκύτταρων κυττάρων, κυρίως CD4+ T κύτταρα και μακροφάγα, μαζί με πρώιμη ενεργοποίηση στρωματικών κυττάρων. Βιοψίες αρθρικού υμένα που ελήφθησαν εντός μίας εβδομάδας από την έναρξη των συμπτωμάτων παρουσιάζουν υψηλή έκφραση ενζύμων αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases ή MMPs) στην αρθρική εσωτερική επένδυση. Εκτός από τα ACPAs και άλλα αυτοαντισώματα που αναγνωρίζουν ανοσοσφαιρίνες (όπως ο RF), το κολλαγόνο τύπου 2 (ιδιαίτερα σε οξειδωμένη μορφή), την ισομεράση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, πρωτεογλυκάνες, πυρηνικά αντιγόνα και άλλα αυτοαντιγόνα των αρθρώσεων επεκτείνουν τα μονοπάτια με τα οποία τα αυτοαντισώματα πιθανώς συμβάλλουν στην παθογένεια [97].

Η σύγκριση της πρώιμης με την εγκατεστημένη νόσο έχει δώσει κάποια ενδιαφέροντα ευρήματα: Τα περισσότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα παθογενετικά μονοπάτια στον

αρθρικό υμένα υπάρχουν από νωρίς και παραμένουν αξιοσημείωτα σταθερά κατά τα επόμενα χρόνια, παρόλο που έχουν αναφερθεί κάποιες διαφορές. Γι' αυτό το λόγο και μερικές φορές η πρώιμη PA περιγράφεται ως ένα «παράθυρο ευκαιρίας» [98]. Συνήθως, τα ACPA εμφανίζονται πριν από την κλινική έναρξη της νόσου, όπου ο πρώιμος παθογενετικός τους ρόλος είναι ήδη αναγνωρισμένος, χωρίς όμως περαιτέρω εξέλιξη τις εξειδίκευσής τους με την πρόοδο σε εγκατεστημένη νόσο. Με την πάροδο του χρόνου, παρόμοια χαρακτηριστικά έχουν περιγραφεί για τον RF και για άλλα αυτοαντισώματα ειδικά για πεπτίδια όπως πχ τα αντισώματα έναντι καρβαμυλιωμένων πεπτιδίων [99]. Ωστόσο, μετά από αποτελεσματική θεραπεία, τα επίπεδα του RF μειώνονται πιο έντονα από τα επίπεδα των ACPA, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη πλαστικότητα ή και διαφορετική κυτταρική προέλευση του RF [100]. Ακόμη, η επέκταση των πλασμαβλαστών, ιδίως εκείνων που μπορούν να παράγουν IgA ACPAs, είναι εμφανής νωρίς στην παθολογία καταδεικνύοντας το ρόλο των συμβάντων στους βλεννογόνους κατά την ανερχόμενη νόσο [98]. Τα T κύτταρα μπορεί μερικές φορές να εμφανίσουν κλωνικότητα στη πρώιμη νόσο, αλλά να καταστούν πολύ πιο πολυκλωνικά, ίσως μέσω αραίωσης, καθώς η νόσος εξελίσσεται, πράγμα που σημαίνει ότι η ανίχνευση T κυττάρων στην εγκατεστημένη νόσο είναι δύσκολη [101]. Τέλος, ο ρόλος των μακροφάγων και των ινοβλαστών στη διαίωση της υμενίτιδας είναι πιο εμφανής στην εγκατεστημένη νόσο. Τα μοτίβα μεθυλίωσης του DNA των FLS που απομονώνονται από άτομα με πρώιμη PA διαφέρουν από εκείνα ατόμων με εγκατεστημένη νόσο και η ανάλυση των μονοπατιών έδειξε ότι οι κύριες διαφορές εντοπίζονται στη διαφοροποίηση, στην προσκόλληση και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [102].

3.3 Παθολογία

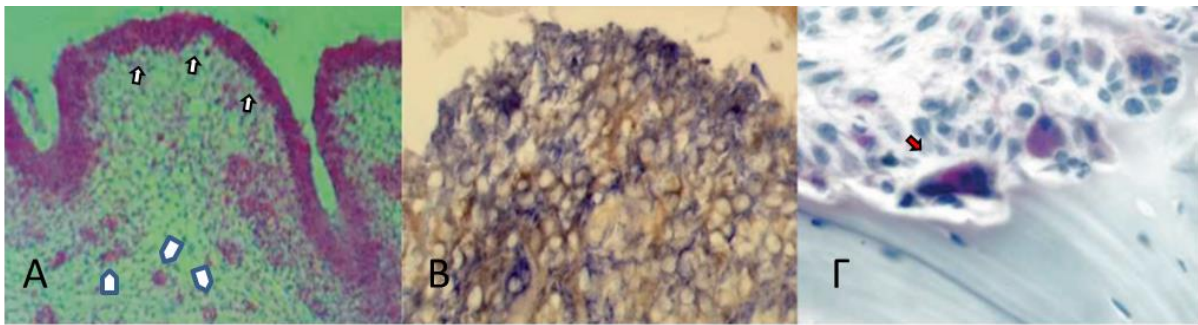
3.3.1 Ο αρθρικός υμένας

Αν και η PA είναι μια συστηματική νόσος και μια σειρά ανοσολογικών συμβάντων λαμβάνουν χώρα έξω από την άρθρωση στην επιφάνεια των βλεννογόνων και σε πρωτοπαθείς λεμφοειδείς ιστούς, ο αρθρικός υμένας παίζει κεντρικό ρόλο. Ο αρθρικός υμένας εξυπηρετεί δύο κύριους ρόλους στην ομοιοστασία της άρθρωσης: παράγει λιπαντικά που επιτρέπουν στις επιφάνειες του χόνδρου να λειτουργούν σε περιβάλλον χαμηλής τριβής και παρέχει θρεπτικά συστατικά στον χόνδρο, ο οποίος στερείται δικής

του παροχής αίματος. Ένας υγιής αρθρικός υμένας είναι μια αρκετά λεπτή δομή με μια καλυπτήρια στοιβάδα που αποτελείται από υμενοκύτταρα τύπου A (macrophage-like synovialocytes ή MLS) και τύπου B (FLS), και μια υποεπένδυση που αποτελείται από ινοβλάστες, λιποκύτταρα, αιμοφόρα αγγεία και διασκορπισμένα ανοσοκύτταρα. Η καλυπτήρια στοιβάδα δεν αποτελεί φραγμό με την παραδοσιακή έννοια καθώς δεν διαθέτει βασική μεμβράνη και στενές συνδέσεις, ενώ είναι διαρρέουσα και επιτρέπει τη σχετικά ελεύθερη μετακίνηση κυττάρων και πρωτεϊνών στο αρθρικό υγρό [103].

Στη PA είναι εμφανείς δύο βασικές παθογενετικές μεταβολές στον αρθρικό υμένα (εικόνα 3) [104]. Πρώτον, η καλυπτήρια στοιβάδα επεκτείνεται σε μεγάλο βαθμό εξαιτίας της αύξησης και της ενεργοποίησης και των δύο τύπων υμενοκυττάρων [105], τα οποία αποτελούν σημαντική πηγή κυτταροκινών και πρωτεασών. Τα MLS παράγουν μια ποικιλία προφλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών (Interleukins ή ILs) IL-1, IL-6, του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) και άλλων. Αν και τα FLS εκφράζουν IL-6, το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό τους είναι η παραγωγή τεράστιων ποσοτήτων MMPs και διαμεσολαβητών μικρών μορίων φλεγμονής, όπως προσταγλανδίνες και λευκοτριένια [106]. Ακόμη, εκφράζουν ειδικά μοτίβα μικροRNAs (microRNAs ή miRNAs) που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στον ενεργοποιημένο φαινότυπό τους [107,108]. Τελικά, τα FLS αποκτούν έναν «επεμβατικό» φαινότυπο, ο οποίος ευθύνεται για βλάβες στους χόνδρους και μπορεί ενδεχομένως να μεταναστεύσει από άρθρωση σε άρθρωση για να μεταδώσει τη νόσο [109].

Η δεύτερη μεταβολή που σχετίζεται με τη PA είναι η διήθηση κυττάρων της επίκτητης ανοσίας στην υποεπένδυση του αρθρικού υμένα [110]. Περίπου τα μισά από τα κύτταρα της υποεπένδυσης είναι CD4⁺ T κύτταρα μνήμης που μπορούν είτε να διηθήσουν διάχυτα τον ιστό είτε, στο 15–20% των ασθενών, να σχηματίσουν έκτοπα βλαστικά κέντρα, στα οποία ώριμα B κύτταρα πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται και παράγουν αντισώματα. Υπάρχουν επίσης B κύτταρα, πλασμαβλάστες και πλασματοκύτταρα, πολλά από τα οποία παράγουν RF ή ACPAs. Αντιγονοπαρουσιαστικά δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και μαστοκύτταρα διανέμονται επίσης μέσω της αρθρικής υποεπένδυσης, ενώ τα ουδετερόφιλα απουσιάζουν. Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι διαφορετικοί τύποι αρθρικής ιστολογίας (δηλ. τύποι που περιλαμβάνουν φλεγμονώδη έναντι μη φλεγμονωδών μοτίβων) σχετίζονται με τον κλινικό φαινότυπο ή την απόκριση σε στοχευμένους παράγοντες [111].



Εικόνα 3. Ιστολογικά χαρακτηριστικά της αρθρίτιδας στη ΡΑ. Α) Η αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από υπερπλασία του αρθρικού υμένα (βέλη), διείσδυση ανοσοκυττάρων στην αρθρική υποεπένδυση και νεοαγγείωση (κεφαλή βέλους). Β) Πολλά υμενοκύτταρα τύπου Α (μπλε χρώση για CD68) και υμενοκύτταρα τύπου Β υπερεκφράζουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκου TNFα (καφέ χρώση). Γ) Οστεοκλάστης (βέλος) που προέρχεται από τον υμένα εισβάλλει στο οστό. Μεγέθυνση: Α (50 ×), Β (400 ×) και Γ (800 ×) [104]

Επιπρόσθετα, η εμφάνιση νεοαγγειογένεσης τροφοδοτεί τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και οδηγεί στο σχηματισμό του «pannus», που είναι ένας υπερπλαστικός φλεγμονώδης ιστός που διηθεί τους χόνδρους και τις οστικές επιφάνειες προκαλώντας διάβρωση και τελικά καταστροφή της άρθρωσης [112]. Η νεοαγγειογένεση πιστεύεται ότι είναι ένα ουσιαστικό βήμα για τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των υμενοκυττάρων και τη διαίωση της χρόνιας φλεγμονής με την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στον ιστό και με την μεταφορά ανοσοκυττάρων σε φλεγμονώδεις θέσεις, αντίστοιχα [113]. Προκαλείται από έναν αριθμό προ-αγγειογενετικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης. Μια διακοπή της νεοαγγειογένεσης μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη αρθρίτιδας σε πειραματικά μοντέλα με ποντίκια, υποδεικνύοντας ότι αυτή η παθολογική διεργασία θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για τη νόσο [114].

3.3.2 Βλάβη στις αρθρώσεις

Η βλάβη στον χόνδρο και στο οστό λόγω εισβολής του αρθρικού υμένα σε παρακείμενες αρθρικές δομές αποτελεί ουσιώδες σημείο της νόσου. Τα μονοπάτια που εμπλέκονται στη βλάβη είναι πιθανότατα ετερογενή και περιλαμβάνουν ξεχωριστούς μηχανισμούς μεταξύ των ατόμων που είναι θετικοί σε ACPA και εκείνων που είναι αρνητικοί σε ACPA

και ίσως ακόμη και εκείνων που έχουν άλλα αυτοαντισώματα. Τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα (ιδίως στον χώρο του αρθρικού υγρού) και τα μαστοκύτταρα συμβάλλουν στη βλάβη στις αρθρώσεις μέσω απελευθέρωσης κυτταροκινών και MMPs. Ωστόσο, κυρίαρχα καταστροφικά κύτταρα για τον χόνδρο είναι τα cadherin-11-θετικά FLS [115], τα οποία παράγουν πρωτεάσες, κυρίως MMPs, όπως κολλαγενάσες και στρομελυσίνες [116], συμβάλλοντας στην καταστροφή της τοπικής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Εάν αυτά τα κύτταρα απομονωθούν από το τοπικό τους περιβάλλον και μεταμοσχευθούν σε προκλινικά μοντέλα, αυτή η συμπεριφορά διατηρείται για πολλούς μήνες [117]. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την εν λόγω συμπεριφορά είναι μόνο εν μέρει κατανοητός. Γονίδια που συμμετέχουν σε μονοπάτια που εμπλέκονται στη PA, όπως στη σηματοδότηση κυτταροκινών, στην κυτταρική προσκόλληση και μετανάστευση κυττάρων, μεθυλιώνονται διαφορετικά στα FLS σε σχέση με εκείνα που απομονώνονται από άτομα με οστεοαρθρίτιδα, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα FLS στη PA προγραμματίζονται για πιο επιθετικό φαινότυπο [118]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι τα ευρήματα αυτά μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με την εντόπιση της άρθρωσης.

Οι οστικές διαβρώσεις σε μεγάλο βαθμό οφείλονται στην ωρίμανση και στην ενεργοποίηση οστεοκλαστών από τον συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (receptor activator of nuclear factor κB ligand ή RANKL, επίσης γνωστός ως TNFSF11) που παράγεται από T κύτταρα, μαζί με TNF, IL 6 και IL 1 που παράγονται από μακροφάγα και FLS στον αρθρικό υμένα [119]. Οι οστεοκλάστες μπορούν να αποδομήσουν επιμεταλλωμένη οστική εξωκυττάρια θεμέλια ουσία παράγοντας πρωτεάσες, όπως η καθεψίνη K, σε ένα μοναδικό τοπικά όξινο ιστικό μικροπεριβάλλον [120]. Έχει επίσης προταθεί ότι τα ACPAs αλληλεπιδρούν με κιτρολλινοποιημένα πεπτίδια (π.χ. κιτρολλινοποιημένη βιμεντίνη) που εκφράζονται από οστεοκλάστες και από πρόδρομά τους κύτταρα, οδηγώντας σε ωρίμανση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και, ως εκ τούτου, ότι ενδέχεται τα ACPAs να προκαλούν την αρθρική βλάβη. Τέτοιου είδους αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτοαντισωμάτων και οστεοκλαστών θα μπορούσαν να προηγούνται της έναρξης της αρθρικής φλεγμονής και να παρέχουν νέους μηχανισμούς με τους οποίους τα αυτοαντισώματα, ιδίως τα ACPAs, να συμβάλλουν στη φλεγμονή και στην αναδιαμόρφωση των ιστών πέρα από το παραδοσιακό τους ρόλο στην ενεργοποίηση του

συμπληρώματος [121,122]. Ωστόσο, πρώιμη, ενεργοποίηση οστεοκλαστών και σοβαρή αρθρική βλάβη συμβαίνει και σε ζωικά μοντέλα με επαγόμενη από τον TNF αρθρίτιδα εν απουσία αυτοαντισωμάτων [123].

3.3.3 Δίκτυα κυτταροκινών και σηματοδότησης

Τα δίκτυα των κυτταροκινών προκαλούν προφλεγμονώδεις, αλλά και επιβλαβείς για τον ιστό κυτταρικές δραστηριότητες στην υμενίτιδα. Ο ρόλος των κυτταροκινών στην παθογένεση της νόσου τεκμηριώθηκε αρχικά μέσω του TNF με βάση μελέτες που αποσαφήνισαν τον προφλεγμονώδη ρόλο του στην ενεργοποίηση λευκοκυττάρων, την παραγωγή MMP, την αγγειογένεση και την αντίληψη του πόνου. Μετέπειτα μελέτες που στόχευσαν άλλες κυτταροκίνες, ιδίως την IL 6, έδειξαν ότι η ιεραρχία των κυτταροκινών σε ασθενείς με PA ποικίλλει ευρέως. Η βελτιωμένη κατανόηση του ρόλου των κυτταροκινών, όπως ο TNF- α , η IL-1, και IL-6 βοήθησαν στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών και σήμερα αυτές οι κυτταροκίνες θεωρούνται βασικοί στόχοι στη θεραπεία της νόσου.

Τα υμενοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες που δρουν με παρακρινικό ή αυτοκρινικό τρόπο και μπορούν να ενισχύουν ή να διαιωνίζουν τη φλεγμονή στη PA. Για παράδειγμα, τα μακροφάγα παράγουν κυτταροκίνες που ενεργοποιούν παρακείμενα FLS, T κύτταρα και δενδριτικά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα με τη σειρά τους παράγουν επιπλέον κυτταροκίνες που μπορούν να ενεργοποιήσουν άλλα κύτταρα στο περιβάλλον των αρθρώσεων. Η επαγόμενη από ACPA απελευθέρωση IL-8 από τους οστεοκλάστες μπορεί να παίξει έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην πρώιμη νόσο, καθώς προκαλεί την διείσδυση ουδετερόφιλων στο αρθρικό υγρό πυροδοτώντας επακόλουθες αποκρίσεις [122]. Έτσι, οι αυτόνομοι κλάδοι ανατροφοδότησης εξασφαλίζουν συνεχή είσοδο νέων κυττάρων και στη συνέχεια διατηρούν την κυτταρική ενεργοποίηση και λειτουργία του ανοσοποιητικού, ενώ περιορίζουν την απόπτωση εντός του μικροπεριβάλλοντος. Αν και οι ενδογενείς αναστολές, όπως η πρωτεΐνη ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1 receptor antagonist protein ή IL1RA, επίσης γνωστή ως IL1RN), οι διαλυτοί υποδοχείς TNF, η IL-10 και IL-35, παράγονται επίσης τοπικά από μακροφάγα, ουδετερόφιλα ή και ινοβλάστες, τα επίπεδά τους είναι ανεπαρκή για τον περιορισμό της φλεγμονώδους απόκρισης [124] (εικόνα 2).

Πολλές κυτταροκίνες, μεταξύ αυτών και μέλη της οικογένειας IL-6, ιντερφερόνες και κυτταροκίνες σηματοδότησης αλυσίδας-γ, όπως η IL-15 και η IL-7, ενεργοποιούν ενδοκυττάρια αλληλουχίες σηματοδότησης μέσω των κινασών Janus (Janus kinases ή JAKs) μετά τη σύνδεση με τους επιφανειακούς υποδοχείς τους. Οι αναστολείς των JAK, ιδίως οι αναστολείς JAK 1,2 και 3, αποτρέπουν την ενεργοποίηση του μετατροπέα σήματος και του ενεργοποιητή των παραγόντων μεταγραφής (signal transducer and activator of transcription ή STAT) στον αρθρικό υμένα και αποτελούν αποτελεσματικά θεραπευτικά μέσα για τη PA [125]. Μελέτες σε βιοψίες αρθρικού υμένα δείχνουν ότι η μείωση των φωσφορυλιωμένων STAT1 και STAT3 από την Τοφασιτινίμη (Tofacitinib), που είναι ένας JAK αναστολέας, συσχετίζεται με κλινική βελτίωση της νόσου [126]. Οι STAT1 και STAT3 ενεργοποιούνται από την JAK1 και εμπλέκονται στενά με τη σηματοδότηση της IL-6. Πολλά επιπλέον μονοπάτια σηματοδότησης έχουν στοχευθεί με λιγότερη επιτυχία μέχρι σήμερα, όπως οι p38 ενεργοποιημένες από μιτογόνα πρωτεϊνικές κινάσες (mitogen-activated protein kinases ή MAPKs) [127,128].

Η ποικιλομορφία των βιολογικών διεργασιών και των αποκρίσεων με στοχευμένους παράγοντες υποδηλώνει ότι ο κλινικός φαινότυπος της PA αντιπροσωπεύει ένα τελικό κοινό μονοπάτι παρά μια μεμονωμένη οντότητα. Η κατανόηση του τρόπου σύγκλισης αυτών των διαφορετικών μηχανισμών θα επιτρέψει την εξατομίκευση της θεραπείας πιο αποτελεσματικά από τον τρέχοντα αλγόριθμο αντιμετώπισης [129].

Κεφάλαιο 4. Διάγνωση Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η διάγνωση της ΡΑ είναι μια εξατομικευμένη διαδικασία που καθοδηγείται από τον ρευματολόγο. Τυπικά συμπτώματα από τις αρθρώσεις είναι ο πόνος, το οίδημα και η δυσκαμψία. Ωστόσο, καθώς μπορεί να υπάρχει ποικιλία συμπτωμάτων, ειδικά στο στάδιο της πρώιμης νόσου, και κανένα σύμπτωμα από μόνο του δεν είναι ειδικό για τη νόσο, η διάγνωση βασίζεται σε συμπτώματα και σημεία, που συνδυάζονται με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου. Πολλές διαταραχές μιμούνται τη ΡΑ, καθιστώντας δύσκολη τη διαφορική διάγνωση, ιδιαίτερα στην πρώιμη νόσο. Αυτές οι διαταραχές περιλαμβάνουν ιώσεις, τη νόσο Lyme, άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού, την περιφερική σπονδυλοαρθρίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, την οστεοαρθρίτιδα και καθώς και μεταβολικά νοσήματα [130].

4.1 Εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις

Η εμφάνιση οιδήματος στην άρθρωση είναι βασικό κλινικό χαρακτηριστικό και συνήθως συνοδεύεται από πρωινή δυσκαμψία και ευαισθησία κατά την εξέταση. Οι τύποι των αρθρώσεων που προσβάλλονται είναι συγκεκριμένοι και διακριτοί από τους τύπους προσβολής σε άλλες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των μετακαρποφαλαγγικών και των εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων, καθώς και των αρθρώσεων των καρπών, των ποδοκνημικών, των αγκώνων, των ώμων, των γονάτων και των ισχίων [131]. Αν και μπορεί να προσβληθούν όλες οι περιφερικές αρθρώσεις, η απουσία προσβολής των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων και των αρθρώσεων του αξονικού σκελετού είναι εντυπωσιακή. Η μόνη σημαντική εξαίρεση είναι η προσβολή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης [132]. Η νόσος διακρίνεται από άλλες μορφές αρθρίτιδας λόγω της εξαιρετικά καταστροφικής της φύσης, η οποία οδηγεί σε φλεγμονώδη αποδόμηση του χόνδρου και καταστροφή του αρθρικού και του περιαρθρικού οστού.

Η κλασική παρουσίαση της νόσου περιλαμβάνει την συμμετρική πολυαρθρίτιδα με προσβολή αρθρώσεων στα χέρια και τα πόδια και έχει μια χρόνια, επίμονη πορεία. Παρόλο που πρόκειται για ένα κλασικό φαινότυπο, η κλινική παρουσίαση και η σοβαρότητα της πορείας της νόσου ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν πολυαρθρίτιδα οξείας έναρξης, αλλά η υποξεία εμφάνιση είναι πιο συχνή [104].

4.2 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Η ΡΑ είναι μια συστηματική νόσος με ποικιλία εξωαρθρικών εκδηλώσεων (extra-articular manifestations ή EAMs) (πίνακας 1) [133]

Προσβεβλημένο σύστημα/όργανο	Παρατηρούμενη εξωαρθρική εκδήλωση
Δέρμα	Ρευματοειδή οζίδια Φαινόμενο Raynaud Παλαμιαίο ερύθημα Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα Έλκη Δερματική αγγειίτιδα
Αναπνευστικό	Πλευρίτιδα Ρευματοειδή οζίδια Νόσος μικρών αεραγωγών Διάμεση πνευμονοπάθεια Οργανούμενη πνευμονία
Οφθαλμοί	Σκληρίτιδα Επισκληρίτιδα Ξηρά κερατο-επιπεφυκίτιδα
Καρδιά	Περικαρδίτιδα Διαταραχές αγωγιμότητας Μυοκαρδίτιδα Αγγειίτιδα στεφανιαίων Βαλβιδοπάθεια
Νευρικό	Νευροπάθεια από παγίδευση Πολλαπλή μονονευρίτιδα Αυχενικό υπεξάρθρημα
Νεφροί	Σπειραματονεφρίτιδα Δευτεροπαθής αμυλοείδωση
Αιμοποιητικό	Σύνδρομο Felty Αναιμία Θρομβοκυττάρωση
Αγγεία	Συστηματική Αγγειίτιδα

Πίνακας 1. Όργανα και συστήματα που μπορούν να προσβληθούν στη ΡΑ

EAMs μπορεί να παρουσιαστούν μέχρι και στο 50% των ασθενών, ενώ το προσδόκιμο ζωής μειώνεται κατά περίπου 7 χρόνια στους άνδρες και 3 χρόνια στις γυναίκες [134]. Οι περισσότερες περιπτώσεις πρόωρου θανάτου έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακές επιπλοκές, πνευμονικές παθήσεις και κακοήθεια. Δεν έχει βρεθεί υπεροχή στην εμφάνιση

σε κάποια από τα δύο φύλα, ενώ η εκδήλωση EAMs μπορεί να αφορά οποιαδήποτε ηλικία. Οι μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με PA που έχουν υψηλούς τίτλους RF [135], ANA [136], συγκεκριμένα γονίδια για το HLA (ειδικά ομοζυγωτία για τον υπότυπο DRB1 * 04) [137], ιστορικό καπνίσματος [138] κλπ., είναι πιθανότερο να εμφανίσουν EAMs, στα οποία περιλαμβάνονται τα ρευματοειδή οζίδια, η αγγειίτιδα, οι πνευμονικές, νευρολογικές, καρδιακές, αιματολογικές και δερματικές εκδηλώσεις [139]. Η παρουσία ACPA σχετίζεται εκτός από προοδευτική βλάβη στις αρθρώσεις και με την εμφάνιση σοβαρής EAM [140].

4.2.1 Δερματική προσβολή

Τα ρευματοειδή οζίδια είναι η κύρια δερματική εκδήλωση που εμφανίζεται έως και στο 30% των ασθενών με PA. Βρίσκονται κυρίως στην εκτατική επιφάνεια των αντιβραχίων και σε περιοχές που υφίστανται μηχανική πίεση σε όλο το δέρμα. Τα ρευματοειδή οζίδια, αν και δεν είναι ειδικά για την PA, σχετίζονται με την παρουσία RF. Πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα κυρίως αγγειίτιδας μικρών αγγείων, και ιστολογικά αποτελούνται από μια κεντρική νεκρωτική ζώνη με διάφορα ινίδια και κυτταρικά συντρίμματα, από μια μέση ζώνη με μακροφάγα τα οποία εκφράζουν αντιγόνα HLA-DR και από μια εξωτερική ζώνη κοκκιδώδους ιστού [141].

Ακόμη μπορεί να έχουμε την εμφάνιση φαινομένου Raynaud, ενώ σύμφωνα με τους Saraux A, et al. [142], εάν παρουσιαστεί πολύ μετά την έναρξη της PA, οδηγεί σε μια πιο σοβαρή πορεία της νόσου. Το ερύθημα παλαμών είναι αρκετά συχνό, ενώ η εμφάνιση λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας παρουσιάζει γρήγορη ανταπόκριση στη ίδια τη θεραπεία για την υποκείμενη νόσο.

4.2.2 Πνευμονική προσβολή

Η πλευρίτιδα είναι συνηθισμένη εκδήλωση, σε ήπια μορφή, αλλά είναι δύσκολο να αναγνωριστεί κλινικά, επηρεάζοντας σχεδόν το 5% -10% των ασθενών. Γενικά, υπάρχει μεγάλη ποικιλία εκδηλώσεων που σχετίζονται με την προσβολή των πνευμόνων στη PA, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται η εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής, η διάμεση πνευμονοπάθεια (interstitial lung disease ή ILD), τα ρευματοειδή πνευμονικά οζίδια, η

ασθένεια μικρών αεραγωγών κ.λπ. [143,144]. Κλινικά σημαντική ILD είναι διαδεδομένη σε περίπου 7,7% -12% των ασθενών με PA [145]. Τα κύρια πρότυπα της ILD σε ασθενείς με RA είναι η συνήθης διάμεση πνευμονία (usual interstitial pneumonia ή UIP) και η μη ειδική διάμεση πνευμονία (nonspecific interstitial pneumonia ή NSIP) που αναγνωρίζονται και οι δύο ιστολογικά καθώς και ακτινολογικά [146]. Η παρουσία UIP έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση συγκριτικά με την NSIP, με σοβαρότερη νόσο και μειωμένη επιβίωση [147]. Τα ρευματοειδή πνευμονικά οζίδια είναι ασυμπτωματικά και βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά σε οροθετικούς ασθενείς. Ακτινογραφικά, είναι βλάβες σε σχήμα νομίσματος που μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν από την κακοήθεια. Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει κλινική υποψία κακοήθειας, μπορεί να απαιτηθεί περαιτέρω απεικόνιση ή βιοψία [148].

4.2.3 Καρδιαγγειακό σύστημα

Οι μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με PA πάσχουν από αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Η πιο συχνή εκδήλωση αφορά την περικαρδίτιδα, που συνήθως παρουσιάζεται σε οροθετικούς ασθενείς, ενώ η εμφάνιση συμπτωματικής περικαρδίτιδας μπορεί ακόμη και να αποτελεί το πρώτο σημάδι της νόσου [149]. Οι περισσότερες από τις καρδιακές εκδηλώσεις είναι σιωπηλές και σπάνια χρειάζονται θεραπεία. Η φλεγμονή θεωρείται ότι παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να εξηγήσει τη σχέση [150]. Οι επιδημιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξάνεται σε ασθενείς με πρώιμη και εγκατεστημένη νόσο, ενώ είναι χειρότερη στις γυναίκες, μια ομάδα που παραδοσιακά διατρέχει χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας [151]. Μια άλλη σημαντική εκδήλωση που είναι κλινικά λιγότερο εμφανής αλλά συχνά σχετίζεται με τη PA είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [149]. Ο σχηματισμός ρευματοειδών οζιδίων στη μιτροειδή ή στην αορτική βαλβίδα μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε βαλβιδική καρδιακή νόσο.

4.2.4 Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Η πιο συνηθισμένη οφθαλμική εκδήλωση στην ΡΑ είναι η παρουσία κερατοεπιπεφυκίτιδας, που επηρεάζει τουλάχιστον το 10% των ασθενών, και συχνά σχετίζεται με ξηροστομία, διόγκωση των σιελογόνων αδένων και δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren [152]. Η ρευματοειδής αγγειίτιδα προκαλεί επίσης μια σοβαρή μορφή επώδυνης σκληρίτιδας, που οδηγεί σε σκληρομαλακία. Από την άλλη πλευρά, η επισκληρίτιδα, η οποία είναι μια φλεγμονή στο επιφανειακό στρώμα του σκληρού χιτώνα, είναι καλοήθης και συνήθως υποχωρεί αυτόματα [153].

4.2.5 Προσβολή νευρικού

Η πιο συνηθισμένη νευρολογική προσβολή είναι η νευροπάθεια από παγίδευση που αναπτύσσεται δευτεροπαθώς από την αρθρίτιδα. Η πίεση του μέσου νεύρου μπορεί να συμβεί νωρίς στην πορεία της νόσου και σύμφωνα με τους Agarwal et al [154], σε κάθε ασθενή με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση η ΡΑ. Η παγίδευση άλλων νεύρων είμαι σπάνια, όπως το οπίσθιο κνημιαίο νεύρο στη σήραγγα του τάρσους και το ωλένιο νεύρο στον αγκώνα [155]. Η πολλαπλή μονονευρίτιδα, αποτελεί εκδήλωση συστηματικής αγγειίτιδας και απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρομα μπορεί να παρουσιάσει περίπου το ένα τρίτο των μακροχρόνιων ασθενών, αλλά συνήθως είναι ασυμπτωματικό. Η αυχενική μυελοπάθεια λόγω της αστάθειας της αυχενικής μοίρας της ΣΣ είναι ασυνήθης, αλλά μπορεί να αποβεί θανατηφόρα [156].

4.2.6 Νεφρική προσβολή

Είναι σπάνια η νεφρική προσβολή στη ΡΑ. Βασικοί παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η μεγάλη διάρκεια της νόσου και η κακή ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ η λήψη φαρμακευτικής αγωγής με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (Non-steroidal anti-inflammatory drugs ή NSAIDs) ή και κάποια DMARDs μπορεί να προκαλέσει και αυτή νεφρική βλάβη. Η μεσαγγειακή σπειραματονεφρίτιδα είναι η συχνότερη μορφή προσβολής και αφορά το 60% των περιπτώσεων [157]. Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει νεφρική προσβολή, η δευτεροπαθής αμυλοείδωση είναι κοινό χαρακτηριστικό.

4.2.7 Σύνδρομο Felty

Είναι μια σπάνια διαταραχή η οποία περιλαμβάνει τρεις εκδηλώσεις: ρευματοειδή αρθρίτιδα, σπληνομεγαλία και χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη στιγμή της διάγνωσης ή στην κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Υπάρχει συσχέτιση της σπληνομεγαλίας και της ουδετεροπενίας στους ασθενείς που τυπικά έχουν πιο καταστροφική ΡΑ, ενώ οι περισσότεροι από τους ασθενείς που εμφανίζουν σύνδρομο Felty έχουν θετικό RF [158].

4.3 Κριτήρια ταξινόμησης

Η διάγνωση της ΡΑ είναι μια εξατομικευμένη διαδικασία που καθοδηγείται από τον ρευματολόγο. Αν και δεν υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια, υπάρχουν κριτήρια ταξινόμησης για τη νόσο, τα οποία στοχεύουν στον καθορισμό μιας ομοιογενούς ομάδας ασθενών για κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες. Στην καθημερινή πρακτική, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να κάνουν διάγνωση και να ξεκινήσουν τη θεραπεία σε μη ταξινομημένους ασθενείς και, αντιστρόφως, να αποφασίσουν να μην αντιμετωπίσουν ταξινομημένους ασθενείς όταν η ταξινόμηση είναι διαφορετική από την κλινική διάγνωση.

Η σύνθεση των κριτηρίων ταξινόμησης και η προσέγγιση στη διαμόρφωσή τους έχει αλλάξει με την πάροδο του χρόνου (πίνακας 2). Τα πρώτα κριτήρια καθιερώθηκαν το 1958 και σύμφωνα με αυτά οι ασθενείς μπορούσαν να ταξινομηθούν σε 4 κατηγορίες (κλασική ΡΑ, σίγουρη ΡΑ, πιθανή ΡΑ και δυνατή ΡΑ) [159]. Τα αναθεωρημένα κριτήρια του 1987, στόχευαν στην χρήση λιγότερων κριτηρίων, τα οποία ήταν πιο συγκεκριμένα από τα κριτήρια του 1958 και έτσι απέδιδαν έναν αυστηρότερο ορισμό της ΡΑ αντί του ευρέος φάσματος της νόσου που προσδιορίζεται από τα κριτήρια του 1958 [160]. Τα τρέχοντα κριτήρια ταξινόμησης έχουν καθιερωθεί το 2010 από το ACR και την Ευρωπαϊκή Ένωση κατά του Ρευματισμού (European League Against Rheumatism ή EULAR). Στόχος ήταν η ταξινόμηση των ασθενών νωρίτερα στην πορεία της νόσου, επιτρέποντας έτσι την ένταξή τους σε πρώιμο στάδιο σε κλινικές δοκιμές, κατά προτίμηση πριν από την ανάπτυξη δομικής βλάβης [161].

Κριτήρια ταξινόμησης PA	Αναθεωρημένα κριτήρια ARA 1958	Αναθεωρημένα κριτήρια ACR 1987	Κριτήρια ACR / EULAR 2010
Κριτήριο εισόδου	κανένα	Κανένα	A. Ασθενής με τουλάχιστον μια άρθρωση με κλινική εικόνα υμενίτιδας (οίδημα) B. Η υμενίτιδα δεν εξηγείται από άλλη ασθένεια
Κριτήρια	1. Πρωινή δυσκαμψία 2. Οίδημα μιας άρθρωσης 3. Οίδημα επιπέδων άρθρωσης 4. Πόνος κατά την κίνηση ή ευαισθησία σε μια άρθρωση 5. Συμμετρικό οίδημα 6. Ρευματοειδή οζίδια 7. Ρευματοειδής παράγοντας 8. Ακτινογραφικές αλλαγές 9. Θρόμβος βλεννίνης 10. Βιοψία υμένα 11. Βιοψία οζιδίου	1. Πρωινή δυσκαμψία (τουλάχιστον 1 ώρα) 2. Αρθρίτιδα σε ≥ 3 αρθρώσεις 3. Αρθρίτιδα αρθρώσεων των χεριών (≥ 1 οιδηματώδεις αρθρώσεις) 4. Συμμετρική αρθρίτιδα 5. Ρευματοειδή οζίδια 6. Ρευματοειδής παράγοντας ορού 7. Ακτινολογικά ευρήματα (διαβρώσεις)	Προσβολή αρθρώσεων 1 μεσαίου έως μεγάλου μεγέθους άρθρωση (0) 2-10 μεσαίου έως μεγάλου μεγέθους αρθρώσεις (1) 1-3 μικρές αρθρώσεις (2) 4-10 μικρές αρθρώσεις (3) > 10 αρθρώσεις, τουλάχιστον μία μικρή άρθρωση (5) RF και ACPA Και τα δύο αρνητικά (0) Χαμηλά επίπεδα RF ή ACPA (2) Υψηλά επίπεδα RF ή ACPA (3) Πρωτεΐνες οξείας φάσης Φυσιολογική ESR και CRP (0) Αυξημένη ESR ή CRP (1) Διάρκεια των συμπτωμάτων <6 εβδομάδες (0) ≥ 6 εβδομάδες (1)
Θετικότητα	<ul style="list-style-type: none"> Κλασική PA: 7/11 Σίγουρη PA: 5/11 Πιθανή PA: 3/11 * τα κριτήρια 1-5 συνεχόμενα για τουλάχιστον 6 εβδομάδες <ul style="list-style-type: none"> Δυνατή PA: 2/11 * συμπτώματα αρθρώσεων για 3 τουλάχιστον εβδομάδες	<ul style="list-style-type: none"> 4/7 κριτήρια Τα πρώτα τέσσερα κριτήρια πρέπει να είναι παρόντα για τουλάχιστον 6 εβδομάδες 	≥ 6 βαθμούς
Εναλλακτική ταξινόμηση σε απουσία υμενίτιδας	-	-	Ασθενείς με διαβρωτική νόσο τυπική για PA πρέπει να ταξινομηθούν άμεσα ως PA (ορίζεται ως διάσπαση του φλοιού σε τουλάχιστον τρεις ξεχωριστές αρθρώσεις σε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες θέσεις: εγγύς μεσοφαλαγγικές, μετακαρφαφαλαγγικές, καρποί (μετρώνται ως μία άρθρωση) και μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις σε ακτινογραφίες και των δύο χεριών και ποδιών)

Πίνακας 2. Αλλαγές στα κριτήρια ταξινόμησης της PA με το χρόνο

Τα κριτήρια του 2010 διαφέρουν σε πολλά σημεία από τα κριτήρια του 1987:

- Έχουν ένα κριτήριο εισόδου που περιγράφει τον πληθυσμό-στόχο και έτσι, μπορούν να εφαρμοστούν σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει μία τουλάχιστον κλινικά οιδηματώδη άρθρωση, για την οποία καμία άλλη ασθένεια δεν είναι η πιο πιθανή αιτία.

- Είναι τα πρώτα που τονίζουν το ρόλο πρόσθετης διερεύνησης στην ταξινόμηση της ΡΑ. Έτσι, τα αυτοαντισώματα έχουν μεγάλη σημασία, ενώ η συμμετρία της αρθρικής προσβολής και η πρωινή δυσκαμψία δεν περιλαμβάνονται πλέον.
- Τα αποτελέσματα των τεχνικών απεικόνισης, όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI) ή η υπερηχογραφία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του αριθμού των εμπλεκόμενων αρθρώσεων κατά την εφαρμογή των κριτηρίων.
- Οι διαβρώσεις δεν περιλαμβάνονται, καθώς δεν θεωρούνται πρώιμο φαινόμενο στην αρθρίτιδα. Ωστόσο, καθώς ασθενείς με μακροχρόνια λιγότερο διαβρωτική ασθένεια δεν μπορούσαν να ταξινομηθούν, έχει αναπτυχθεί από τη EULAR ένας ορισμός της διάβρωσης ειδικά για τη ΡΑ. Αυτό επέτρεψε την άμεση ταξινόμηση της ΡΑ από την παρουσία τυπικής διάβρωσης, ανεξάρτητα από τα άλλα κριτήρια. Τυπική διάβρωση στα κριτήρια του 2010 ορίζεται η παρουσία ακτινογραφικής διάβρωσης (διάσπαση του οστικού φλοιού) σε τουλάχιστον τρεις ξεχωριστές αρθρώσεις σε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία: τις εγγύς μεσοφαλαγγικές, τις μετακαρποφαλαγγικές, τον καρπό (υπολογίζεται ως μία άρθρωση), και τις μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις σε ακτινογραφίες των χεριών και ποδιών άμφω.

Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης του 2010 είχαν κάποιες συνέπειες στις μελέτες:

- Σε επίπεδο ομάδας, οι ασθενείς ταξινομούνται πράγματι νωρίτερα ότι έχουν ΡΑ όταν χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του 2010, παρά όταν γίνεται χρήση των κριτηρίων του 1987 [162,163].
- Η εκτιμώμενη επίπτωση έχει αλλάξει [164] και στην έναρξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια του 2010 είναι υψηλότερη, από ό,τι η επίπτωση σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια του 1987. Μετά τα 5 χρόνια ασθένειας, αυτή η διαφορά απουσιάζει.
- Η συνάφεια με την κλινική εμπειρογνωμοσύνη είναι μέτρια. Οι Radner et al. [165], σε μια μετα-ανάλυση αξιολόγησαν τα κριτήρια του 2010 χρησιμοποιώντας ως αναφορά την γνώμη των ειδικών (κλινική διάγνωση) και η ειδικότητα βρέθηκε χαμηλή (48%), δείχνοντας έτσι ότι τα κριτήρια ήταν θετικά σε έως και 52% των ασθενών που δεν θεωρήθηκαν κλινικά ότι είχαν ΡΑ.

- Επιπλέον, η σύγκριση των μακροπρόθεσμων εκδηλώσεων των ασθενών που ταξινομήθηκαν ότι έχουν ΡΑ σύμφωνα με τα κριτήρια του 1987 ή του 2010 αποκάλυψε ότι η έκβαση της νόσου των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια του 2010 είναι ηπιότερη από αυτήν ασθενών που πληρούν τα κριτήρια του 1987 [166]. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι τα κριτήρια του 2010 όχι μόνο περιλαμβάνουν ασθενείς νωρίτερα στο χρόνο, αλλά μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν ασθενείς που είναι «ψευδώς θετικοί». Παράλληλα, ασθενείς με τυπική ΡΑ που πληρούσαν τα κριτήρια του 1987 ήταν αρνητικοί για τα κριτήρια του 2010, μια παρατήρηση που αφορά μια ομάδα ασθενών με αρνητικά ACPA.

Κεφάλαιο 5. Διαχείριση ασθενών με Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η θεαματική βελτίωση της έκβασης της νόσου είναι συνέπεια της αλλαγής κατεύθυνσης στην αντιμετώπιση των ασθενών κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Αρχικά, η χρήση της μεθοτρεξάτης (methotrexate ή MTX) διαδόθηκε ευρέως και το φάρμακο αυτό θεωρείται σήμερα η θεραπευτική βάση για τη διαχείριση της νόσου [167-169]. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί αξιόπιστα εργαλεία για κλινική αξιολόγηση που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην έρευνα και την κλινική πράξη [170-172]. Η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας [173-175] έχουν αντικαταστήσει προηγούμενες αργές προσεγγίσεις [176] και οδήγησαν σε νέα κριτήρια ταξινόμησης που αφορούν τους ασθενείς με πρώιμη ΡΑ [86]. Έτσι, η ύφεση (ή τουλάχιστον η στόχευση χαμηλής δραστηριότητας της νόσου) είναι τώρα ο στόχος της θεραπείας σε συνδυασμό με τον αυστηρό έλεγχο των κλινικών συμπτωμάτων και την άμεση προσαρμογή της θεραπείας με μια « treat-to-target» στρατηγική [177-181]. Τέλος, οι βιολογικοί παράγοντες έχουν εισέλθει στο πεδίο της φαρμακευτικής αγωγής, παρέχοντας την καλύτερη αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με τη MTX [182,183]. Ο συνδυασμός όλων αυτών των εξελίξεων έχει βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα της θεραπείας για τους περισσότερους ασθενείς [184]. Ωστόσο, δεν μπορούν όλοι οι ασθενείς να επιτύχουν χαμηλή δραστηριότητα της νόσου, πόσο μάλλον ύφεση, και απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

5.1 Μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου

Καθώς η παθογένεια της ΡΑ είναι πολύπλοκη, είναι δύσκολο να βρεθεί ένας αξιόπιστος βιοδείκτης για την παρακολούθηση της σοβαρότητας της νόσου. Προς το παρόν, ο καλύτερος βιοδείκτης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι η κλινική δραστηριότητα [185]. Ωστόσο, οι συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της ινομυαλγίας και άλλων συνδρόμων πόνου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χρήση οποιουδήποτε μέτρου ελέγχου της δραστηριότητας της νόσου [180].

5.1.1 Βαθμολογίες CDAI και SDAI

Η δραστηριότητα της νόσου μπορεί να αξιολογηθεί αποτελεσματικά από τον δείκτη δραστηριότητας κλινικής νόσου (clinical disease activity index ή CDAI) ή τον απλοποιημένο δείκτη δραστηριότητας νόσου (Simplified Disease Activity Index ή SDAI).

Οι SDAI και CDAI χρησιμοποιούν μια απλή άθροιση πολλών μεταβλητών χωρίς στάθμιση ή μετασχηματισμό (πίνακας 3).

Βαθμολογία	Τύπος	Ενεργότητα νόσου			
		Ύφεση	Χαμηλή δραστηριότητα νόσου	Μέτρια δραστηριότητα νόσου	Υψηλή δραστηριότητα νόσου
SDAI	SJC28 + TJC28 + PGA + EGA + CRP	≤3.3	>3.3–11	>11–26	>26
CDAI	SJC28 + TJC28 + PGA + EGA	≤2.8	>2.8–10	>10–22	>22
DAS	Πολύπλοκος τύπος που περιλαμβάνει το Ritchie index, SJC44, TKE και GH	≤1.6	>1.6–2.4	>2.4–3.7	>3.7
DAS 28	Πολύπλοκος τύπος που περιλαμβάνει το TJC28, SJC28, TKE (ή CRP) και GH	≤2.6	>2.6–3.2	>3.2–5.1	>5.1

Πίνακας 3. Βαθμολογίες για την μέτρηση της ενεργότητας στη PA

CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), DAS: Disease Activity Score (Βαθμολογία δραστηριότητας ασθένειας), EGA: Global Evaluator Global Assessment (σφαιρική εκτίμηση νόσου), TKE: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, GH: global health (γενική κατάσταση υγείας), PGA: patient global assessment (συνολική αξιολόγηση ασθενούς), SDAI: Simplified Disease Activity Index (απλοποιημένος δείκτης δραστηριότητας νόσου) SJC: Swollen joint count (οιδηματώδεις αρθρώσεις), TJC: Tender joint count (ευαίσθητες αρθρώσεις).

Η ύφεση, η οποία σχετίζεται με μια κατάσταση απουσίας ή ελάχιστης δραστηριότητας νόσου, είναι ο κύριος στόχος στην πρώιμη PA και αντιστοιχεί σε βαθμολογία CDAI ≤2,8, ή βαθμολογία SDAI ≤3,3. Παρόλο που αυτά τα σημεία αποκοπής (ή cut off points) πρέπει να στοχεύονται και στην εγκατεστημένα νόσο, αυτό δεν είναι πάντα εφικτό και η χαμηλή δραστηριότητα της νόσου (CDAI >2,8-10, ή SDAI >3,3-11) αποτελεί εναλλακτικό στόχο [180]. Σε ασθενείς με ενεργή PA, η δραστηριότητα της νόσου πρέπει να αξιολογείται κάθε 1-3 μήνες, ανάλογα με το επίπεδο δραστηριότητας. Μόλις επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος θεραπείας, είναι αρκετή μια λιγότερο συχνή παρακολούθηση (κάθε 6-12 μήνες) του ασθενούς.

5.1.2 Βαθμολογία DAS

Άλλες βαθμολογίες που αντικατοπτρίζουν τη γενική δραστηριότητα της νόσου σε συνεχή κλίμακα είναι η Βαθμολογία Δραστηριότητας Νόσου (Disease Activity Score ή DAS) και η τροποποίησή της με τη μέτρηση μόνο 28 αρθρώσεων (DAS28) [186,187]. Ουσιαστικά, οι βαθμολογίες DAS και DAS28 μετασχηματίζουν και σταθμίζουν τις συνιστώσες των μεταβλητών τους, με αποτέλεσμα την ισχυρότερη επιρροή των ευαίσθητων συγκριτικά με τις οίδηματώδεις αρθρώσεις και την υψηλή συμβολή στη βαθμολογία των επιπέδων πρωτεϊνών οξείας φάσης, ακόμη και εντός των φυσιολογικών ορίων τους [188,189]. Βασική συνέπεια αυτών των σταθμίσεων είναι η πιθανή εκτίμηση ύφεσης βάση της βαθμολογίας DAS, ενώ ο ασθενής έχει πολλές οίδηματώδεις αρθρώσεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε πρόοδο της νόσου και αρθρική βλάβη [190]. Επιπλέον, όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα που παρεμβαίνουν ευθέως στη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως οι αναστολείς για την IL-6, το IL-6R ή τις JAK, εμφανίζονται υπερβολικά ποσοστά ύφεσης, τα οποία υποδηλώνουν λανθασμένα ότι τα εν λόγω φάρμακα είναι πιο αποτελεσματικά από άλλα, ενώ η διαφορά αυτή είναι απλώς ένα τεχνικό σφάλμα του τύπου [191,192]. Έτσι, σε αυτές τις περιπτώσεις, τα ποσοστά ύφεσης είναι υψηλότερα από τα ποσοστά απόκρισης κατά ACR70 και μερικές φορές ακόμη υψηλότερα από τα ποσοστά απόκρισης κατά ACR50 [193], γεγονός που καθιστά ακατάλληλο τον όρο «ύφεση». Η μείωση των σημείων αποκοπής για τον υπολογισμό της ύφεσης στο DAS28 δεν βοηθά [194], καθώς η δυσκολία έγκειται στην κατασκευή των τύπων.

5.1.3 Κριτήρια ανταπόκρισης ACR

Στις κλινικές δοκιμές η κλινική απόκριση συνήθως υπολογίζεται με χρήση των κριτηρίων ανταπόκρισης του ACR [170], αν και οι αλλαγές στο DAS28, το SDAI και το CDAI, καθώς και η χαμηλή δραστηριότητα της νόσου εφαρμόζονται όλο και περισσότερο. Μια βελτίωση 20% (ACR20) είναι η ελάχιστη ανταπόκριση και διακρίνει ικανοποιητικά την θεραπεία από το εικονικό φάρμακο, όπου το ACR20 ισοδυναμεί με μείωση 50% στη βαθμολογία SDAI (ή CDAI). Μια μέτρια βελτίωση αντιστοιχεί σε βελτίωση 50% (ACR50) και σχετίζεται με μείωση κατά 70% στη βαθμολογία SDAI (ή CDAI), ενώ η βελτίωση 70% (ACR70) αποτελεί μια σημαντική ανταπόκριση, η οποία είναι συμβατή με χαμηλή δραστηριότητα της νόσου

και σχετίζεται με μείωση κατά 85% στη βαθμολογία SDAI (ή CDAI) [195]. Ωστόσο, τα κριτήρια ανταπόκρισης ACR δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική επειδή εφαρμόζονται ανεξάρτητα από το επίπεδο της αρχικής δραστηριότητας της νόσου και δεν αντικατοπτρίζουν ένα συγκεκριμένο επίπεδο δραστηριότητας της νόσου.

5.2 Στοχευμένη θεραπευτική στρατηγική

Η τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει μια στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση («treat-to-target») μέχρι την επίτευξη του στόχου, η οποία βασίζεται σε στενή παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου και αλλαγή της διαχείρισης εάν ένας στόχος θεραπείας δεν επιτευχθεί [177,196-198]. Αυτή η προσέγγιση της θεραπείας μέχρι την επίτευξη του στόχου έχει υιοθετηθεί από το ACR, την EULAR και την Ένωση Ασίας-Ειρηνικού Εταιρειών Ρευματολογίας (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) στις συστάσεις τους για τη διαχείριση της PA [199-201].

Στόχος της θεραπείας σήμερα είναι η ύφεση της νόσου (ή τουλάχιστον η χαμηλή δραστηριότητα), η οποία ομαλοποιεί τη φυσιολογική λειτουργία όταν επιτυγχάνεται σε πρώιμη νόσο και μεγιστοποιεί τη φυσιολογική λειτουργία σε εγκατεστημένη νόσο. Επιπλέον, η ύφεση αποτρέπει την εμφάνιση βλαβών ή, εάν υπάρχει καταστροφή αρθρώσεων, την εξέλιξή της [202,203]. Κάθε νέα θεραπεία θα πρέπει να επιφέρει τουλάχιστον 50% βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου εντός 3 μηνών [204] και ο στόχος της θεραπείας πρέπει να επιτυγχάνεται εντός των επόμενων 3 μηνών. Εάν όχι, η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ή να αλλάζει, αλλά η απόφαση αυτή λαμβάνεται σε ατομική βάση. Η θεραπεία δεν κλιμακώνεται εάν ο στόχος θεραπείας έχει σχεδόν επιτευχθεί ή συννοσηρότητες ή άλλα ζητήματα ασφάλειας αποκλείουν ένα τέτοιο βήμα.

Παρόλο που αυτή η στρατηγική είναι αποτελεσματική, οι κλινικοί γιατροί συχνά δεν την τηρούν, αναφέροντας ως κύρια εμπόδια τους περιορισμούς σε χρόνο και τους οικονομικούς πόρους [205]. Επιπλέον, επειδή οι «treat-to-target» στρατηγικές απαιτούν κοινή λήψη αποφάσεων με τους ασθενείς και την τήρησή τους από την πλευρά των ασθενών [206-208], πρέπει να δημιουργηθούν πρωτοβουλίες και προγράμματα ευαισθητοποίησης για τη βελτίωση της απόδοσης των γιατρών [209].

5.3 Θεραπευτική προσέγγιση

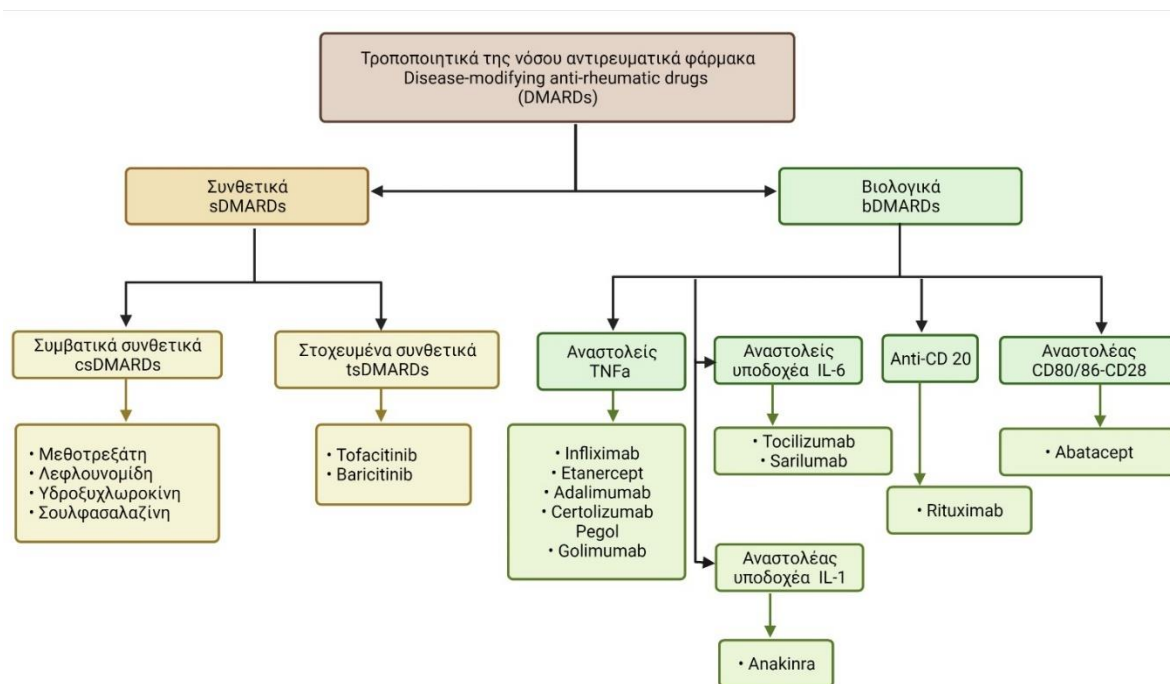
Η θεραπεία είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει διάφορες κατηγορίες φαρμάκων με διαφορετικές οδούς εφαρμογής, αλλά και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Πολύ σημαντική είναι η εκπαίδευση των ασθενών ακολουθούμενη από φυσική αποκατάσταση και άσκηση. Λόγω του αυξημένου κινδύνου αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου, πρέπει να γίνεται προσπάθεια για τη μείωση παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και η παχυσαρκία [210].

5.3.1 Γλυκοκορτικοειδή

Για την ανακούφιση του πόνου και του οιδήματος και για τον έλεγχο της φλεγμονής, τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως σε οξείες κρίσεις της νόσου είτε από του στόματος είτε ως ενδοαρθρικές ενέσεις. Η από του στόματος χορήγηση προορίζεται μόνο για βραχυπρόθεσμη χρήση (έως 3-4 μήνες) και πρέπει να μειώνεται το συντομότερο δυνατό για να αποφευχθούν οι παρενέργειες [211]. Η μακροχρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να έχει ένα ευρύ φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η ατροφία του δέρματος, η οστεοπόρωση, η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, η υπέρταση, η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, η ανάπτυξη καταρράκτη και ο υψηλότερος κίνδυνος λοιμώξεων. Για τον μακροπρόθεσμο έλεγχο της φλεγμονής και τη μείωση της χρήσεως των γλυκοκορτικοειδών χρειάζονται DMARDs. Έτσι, τα γλυκοκορτικοειδή πρέπει να χορηγούνται σε χαμηλή, [212] ή ενδιάμεση δόση [213] για μερικές εβδομάδες έως το πολύ 4-5 μήνες, μέχρι η MTX (ή κάποιο άλλο DMARD) να επιτύχει πλήρη αποτελεσματικότητα. Όταν οι ασθενείς έχουν πολύ ενεργή νόσο, ενδέχεται να απαιτείται υψηλότερη δόση. Ορισμένοι γιατροί πιστεύουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή θα μπορούσαν να χρησιμοποιούνται μακροπρόθεσμα σε χαμηλή δόση (π.χ. ≤ 5 mg πρεδνιζόνης ημερησίως). Πράγματι, τα δεδομένα δείχνουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή χαμηλής δόσης δεν οδηγούν σε καταστολή των επινεφριδίων [214] και δεν σχετίζονται με τις αναγνωρισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες [215]. Ωστόσο, τέτοιες απόψεις αγνοούν ότι η αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών σχετίζεται επίσης με θνησιμότητα [216]. Για τον λόγο αυτό, η ομάδα εργασίας EULAR συνιστά τη χρήση γλυκοκορτικοειδών βραχυπρόθεσμα μόνο για γεφύρωση σε οποιαδήποτε δόση [199].

5.3.2 Τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs)

Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες DMARDs: τα συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (synthetic disease-modifying antirheumatic drugs ή sDMARDs) και τα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (biological disease-modifying antirheumatic drugs ή bDMARDs). Τα sDMARDs ορίζονται περαιτέρω ως συμβατικά συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs ή csDMARDs) ή στοχευμένα συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs ή tsDMARDs). Η χρήση των csDMARDs έχει εξελιχθεί εμπειρικά και οι τρόποι δράσης τους παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Αντίθετα, τα tsDMARDs αναπτύχθηκαν για να ρυθμίσουν συγκεκριμένα μόρια εντός των κυττάρων όπως οι αναστολείς JAK, όπως το tofacitinib ή το baricitinib (πίνακας 4).



Πίνακας 4. Κατηγορίες τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων

5.3.3 Συμβατικά συνθετικά DMARDs (csDMARDs)

Μόλις γίνει η διάγνωση της ΡΑ, συστήνεται η έναρξη θεραπείας με csDMARD [217]. Δεν υπάρχει ελεγχόμενη σύγκριση μεταξύ των csDMARDs ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Ωστόσο, σε αυτή την ομάδα, η MTX πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή καθώς υπάρχει περισσότερη κλινική εμπειρία στη χρήση της ως μονοθεραπεία αλλά και ως συνδυασμός με άλλα DMARDs [218-220]. Η MTX ξεκινά συνήθως με δόση 15 mg / εβδομάδα και μπορεί να αυξηθεί σταδιακά έως και 25 mg / εβδομάδα. Συνιστάται ο συνδυασμός με γλυκοκορτικοειδή [180]. Λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας, συνιστάται και ο υποδόριος τρόπος χορήγησης [218]. Η επαγωγή ύφεσης με συνδυασμό csDMARDs στην αρχική φάση δεν είναι ανώτερη από τη μονοθεραπεία με MTX. Ωστόσο, αυτοί οι συνδυασμοί σχετίζονται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και υψηλότερο ποσοστό διακοπής του φαρμάκου [217,221]. Ασθενείς με υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου και θετικό RF έχουν αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της MTX λόγω αναποτελεσματικότητας [221]. Εάν η MTX δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, π.χ. λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων, εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί και η λεφλουνομίδη (20 mg / ημέρα), ή η σουλφασαλαζίνη (2-3 g / ημέρα). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo-controlled randomized controlled trial ή RCT), και οι δύο ουσίες έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα [222]. Εάν έως την 12η εβδομάδα, μετά την έναρξη της θεραπείας με MTX, δεν επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση ή ύφεση με μέγιστες δόσεις μετά από 24 εβδομάδες, η θεραπεία θα πρέπει να προσαρμοστεί [218]. Για να βρεθεί η καλύτερη στρατηγική θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να κατηγοριοποιηθούν χρησιμοποιώντας προγνωστικούς δείκτες. Οι κακοί προγνωστικοί δείκτες όπως η παρουσία αυτοαντισωμάτων, η πρώιμη ακτινολογική βλάβη στις αρθρώσεις και η υψηλή δραστηριότητα της νόσου σχετίζονται με ταχεία εξέλιξη της νόσου. Επομένως, σε αυτό το στάδιο θα πρέπει να προστεθεί ένα bDMARD ή ένα ctDMARD. [217] Εν απουσία κακών προγνωστικών δεικτών και με μέτρια δραστηριότητα της νόσου, ένα δεύτερο csDMARD πρέπει να προστεθεί στη θεραπεία [218].

5.3.4 Βιολογικά DMARDs (bDMARDs)

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της EULAR, η αγωγή με ένα bDMARD πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν δεν επιτυγχάνεται ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα νόσου μετά τη χορήγηση 1ου DMARD, εάν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες (δηλαδή υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης, πολλές οιδηματώδεις αρθρώσεις ή παρουσία πρώιμων διαβρώσεων), ή εάν ο ασθενής ανταποκρίνεται ανεπαρκώς στη MTX ή και άλλα csDMARD. Πριν ξεκινήσει η θεραπεία με bDMARD, πρέπει να αποκλειστεί ενεργή ή λανθάνουσα λοίμωξη με ηπατίτιδα, ή φυματίωση. Οι ασθενείς, εάν είναι δυνατόν, πρέπει να ολοκληρώνουν όλους τους απαραίτητους εμβολιασμούς πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, καθώς και η λειτουργία του ήπατος και των νεφρών πρέπει επίσης να αξιολογηθούν πριν από τη θεραπεία.

Συνολικά, όλα τα bDMARDs έχουν καλό προφίλ οφέλους-κινδύνου, ενώ πρωταρχικός κίνδυνος θεωρούνται οι λοιμώξεις, με ποσοστό ~4–5 συμβάντων ανά 100 ανθρωποέτη ασθενών. Ο κίνδυνος εξαρτάται από υποκείμενους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η ταυτόχρονη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η ηλικία και οι συννοσηρότητες [223]. Από το γερμανικό μητρώο ασθενών RABBIT έχει αναπτυχθεί ένας υπολογιστής για εύκολη εκτίμηση κινδύνου [224]. Τα μητρώα ασθενών αποδεικνύουν ότι τα bDMARDs δεν ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση κακοήθειας [225]. Τα bDMARD και λόγω συγκεκριμένων ιδιοτήτων κάθε κατηγορίας έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για φυματίωση όταν χορηγούνται αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor Inhibitors ή TNFi) (αλλά ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί >80% με τη χρήση σωστού ελέγχου και προληπτικής θεραπείας της λανθάνουσας φυματίωσης [226]), για γαστρεντερικές διατρήσεις (2-3 περιστατικά ανά 1.000 ανθρωποέτη ασθενών) στους ασθενείς που λαμβάνουν τοσιλιζουμάμπη [227] και, πολύ σπάνια, για την εμφάνιση προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη (Rituximab ή RTX) [228].

- Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNFi)

Μέχρι τώρα, πέντε TNFi είναι διαθέσιμοι. Παρόλο που όλοι δεσμεύουν τον TNF- α , υπάρχουν διαφορές στις μοριακές δομές τους, στα σχήματα χορήγησής τους και στους τρόπους δράσης τους. Οι πρώτες προκλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν αντισώματα κατά του

TNF-α πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα σήψης το 1985. Περίπου 6 χρόνια αργότερα, οι Keffer et al., παρουσίασαν τα πρώτα δεδομένα ότι ο TNF παίζει ρόλο στην ανάπτυξη αρθρίτιδας [229]. Το 1994, το περιοδικό 'The Lancet' δημοσίευσε την πρώτη RCT που δείχνει ότι ο αποκλεισμός μιας συγκεκριμένης κυτταροκίνης μπορεί να αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με PA [230]. Έκτοτε, τα αντισώματα κατά του TNF-α έχουν αποκτήσει έναν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της PA και άλλαξαν τη ζωή των ασθενών [231].

Ο πρώτος TNFi, που εγκρίθηκε το 2000 για τη θεραπεία της RA, ήταν το infliximab (ινφλιξιμάμπη ή Infliximab, IFX), ένα χημειοκλωνικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 ποντικού-ανθρώπου, η οποία συνδέεται με μεγάλη χημική συγγένεια και με τους διαλυτούς και με τους διαμεμβρανικούς τύπους του TNFα [230]. Η χορήγηση του φαρμάκου είναι ενδοφλέβια κάθε 8 εβδομάδες σε δοσολογία μεταξύ 3-7,5 mg / kg. Ένας άλλος TNFi που εγκρίθηκε επίσης το 2000 είναι το etanercept (ετανερσέπτη ή etanercept, ETN), μια ένωση ανασυνδυασμένης πρωτεϊνικής σύντηξης του διαλυτού υποδοχέα TNF-α συνδεδεμένη με τμήμα Fc ανθρώπινης IgG. Το ETN συνδέεται στον TNF υποδοχέα, αποτρέποντας κυτταρικές αποκρίσεις που προκαλούνται από τον TNF. Το ETN χορηγείται υποδορίως σε δόση 25 mg δύο φορές την εβδομάδα, ή 50 mg εβδομαδιαίως [232,233]. Ο τρίτος αναστολέας που εγκρίθηκε το 2003 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency ή EMA) είναι το Adalimumab (ανταλιμουμάμπη ή Adalimumab, ADA) [234]. Είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με υψηλή συγγένεια με τον TNF-α και μπλοκάρει την αλληλεπίδρασή του με τους υποδοχείς p55 και p75 του TNF της επιφάνειας των κυττάρων. Χορηγείται με υποδόρια ένεση σε δόση 40mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες. Το Golimumab (γκολιμουμάμπη ή Golimumab, GOL) είναι ένα ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που σχηματίζει υψηλής συγγένειας σταθερά σύμπλοκα και με τους διαλυτούς και με τους διαμεμβρανικούς βιοενεργούς τύπους του ανθρώπινου TNF-α, παρεμποδίζοντας τη δέσμευση του TNF-α στους υποδοχείς του. Το GOL εγκρίθηκε το 2010 και χορηγείται ως υποδόρια ένεση σε αρχική δόση 50 mg κάθε 4 εβδομάδες, η οποία μπορεί να αυξηθεί στα 100 mg εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση μετά από 4 δόσεις (σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg) [235].

Το certolizumab Pegol (πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη ή Certolizumab Pegol, CZP) εγκρίθηκε από τον EMA το 2007. Το CZP είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο θραύσμα Fab ενός αντισώματος TNF συζευγμένο με πολυαιθυλενική γλυκόλη (PEG), που παρατείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής του στο πλάσμα σε περίπου 2 εβδομάδες. Έχει μια αρχική δόση φόρτωσης 400 mg κάθε 2 εβδομάδες για 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 200 mg κάθε 2 εβδομάδες [236,237].

Μόνο το CZP, το ADA και το ETN έχουν εγκριθεί ως μονοθεραπεία καθώς και σε συνδυασμό με MTX [237-241].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από κνησμό, πόνο και ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης του φαρμάκου. Τέτοιες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης εμφανίζονται χαρακτηριστικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Για τους ενδοφλεβίως χορηγούμενους παράγοντες, οξείες αλλεργικές αντιδράσεις κατά την έγχυση μπορεί να εμφανιστούν με υπόταση, βρογχόσπασμο, συριγγμό, ή και κνίδωση. Οι οξείες αντιδράσεις μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αντιπροσωπεύουν από ανοσοσφαιρίνη E (immunoglobulin E ή IgE) μεσολαβούμενες αντιδράσεις τύπου I. Η πλειονότητα των οξέων αντιδράσεων έγχυσης που εμφανίζονται είναι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και δεν προκαλούνται από IgE. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη μείωση του ρυθμού έγχυσης [242,243]. Ωστόσο, μπορεί επίσης να εμφανιστούν καθυστερημένες αντιδράσεις έγχυσης που εκδηλώνονται με δερματικό εξάνθημα, διάχυτους πόνους στις αρθρώσεις, μυαλγία και κόπωση και μερικές φορές συνοδεύονται από πυρετό. Οι καθυστερημένες αντιδράσεις μπορεί να αντιπροσωπεύουν ήπιες αντιδράσεις τύπου III (μεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα) [244]. Έχει αποδειχθεί ότι ο σχηματισμός αντι-μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο κίνδυνο αντιδράσεων κατά τη διάρκεια έγχυσης, ενώ μπορεί να περιορίσει τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Η αγωγή με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα πριν από την έναρξη ενός TNFi είναι αποτελεσματική στη μείωση της παραγωγής αντισωμάτων και κατ'επέκταση της ανοσογονικότητας [242,244].

Καθώς ο TNF-α είναι βασικός παράγοντας του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια λοιμώξεων, η θεραπεία με TNFi έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων. Σε αυτές περιλαμβάνονται βακτηριακές λοιμώξεις (ιδιαίτερα πνευμονία), έρπητα ζωστήρας, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις [245,246]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο έλεγχος για λανθάνουσα λοίμωξη φυματίωσης πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με TNFi. Εάν υπάρχει ένδειξη λανθάνουσας φυματίωσης, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει πριν από την έναρξη της θεραπείας με TNFi. Μια άλλη παρενέργεια που εμφανίζεται σε μερικές περιπτώσεις είναι η ουδετεροπενία, ενώ άλλες κυτταροπενίες είναι ασυνήθιστες [247]. Η σχέση μεταξύ TNFi και απομυελινωτικών παθήσεων παραμένει αβέβαιη. Ωστόσο, οι αντι-TNFα παράγοντες πρέπει γενικά να αποφεύγονται σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ασθένειες που σχετίζονται με απομυελίνωση και θα πρέπει να διακόπτονται άμεσα σε οποιονδήποτε ασθενή υπάρχει υποψία απομυελίνωσης [248-250]. Δεν συνιστάται η θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου κατά New York Heart Association (NYHA) III ή IV [199,251]. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που έλαβαν TNFi δεν είναι πειστικά [252]. Έτσι, ενώ οι Kwon et al, ανέφεραν 38 ασθενείς που εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια νέας έναρξης και 9 ασθενείς που εμφάνισαν επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας μετά τη θεραπεία [251], άλλοι ερευνητές έχουν αναφέρει μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς που έλαβαν TNFi [252].

- **Αναστολέας Ιντερλευκίνης 1 (IL-1)**

Το ανακίνρα (anakinra) εγκρίθηκε για πρώτη φορά στις ΗΠΑ το 2001 και στην Ευρώπη τον Μάρτιο του 2002. Είναι ένας ανασυνδυασμένος ανθρώπινος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 με σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (4-6 ώρες), χορηγούμενος υποδορίως σε δόση 100 mg μία φορά την ημέρα. Αναπτύχθηκε για πρώτη φορά για χρήση σε ασθενείς με RA και έδειξε κάποια θετικά αποτελέσματα στις πρώτες μελέτες. Μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 2009 έδειξε μόνο μέτρια αποτελεσματικότητα [253,254] και σήμερα το Anakinra δεν χρησιμοποιείται πολύ συχνά στη θεραπεία της RA. Θεωρείται πολύ πιο αποτελεσματικό στη θεραπεία των αυτοφλεγμονωδών παθήσεων, της νόσου Still των ενηλίκων, της ουρικής αρθρίτιδας ή της πολυορογονιτίδας [255-258].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που χαρακτηρίζονται από κνησμό, πόνο και ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης του φαρμάκου και διαρκούν ημέρες έως εβδομάδες. Μεταξύ 1-10% των ασθενών παρουσιάζουν σοβαρές λοιμώξεις, μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια, ή μειωμένα αιμοπετάλια [259].

- Αναστολείς υποδοχέα ιντερλευκίνης-6 (IL-6)

Η IL-6 αναγνωρίστηκε το 1986 ως βασική κυτταροκίνη στην παθογένεση της RA με προφλεγμονώδη δραστηριότητα. Είναι σε θέση να ενισχύσει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης που εμπλέκονται στη διαδικασία της συστηματικής φλεγμονής. Το tocilizumab (τοσιλιζουμάμπη ή Tocilizumab, TCZ) είναι το πρώτο εξανθρωπισμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται με υψηλή συγγένεια τόσο με τους διαλυτούς όσο και τους συνδεδεμένους στη μεμβράνη των κυττάρων υποδοχείς της IL-6, εμποδίζοντας τη σύνδεσή της με αυτούς και οδηγώντας στη μείωση του καταρράκτη της φλεγμονώδους απόκρισης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της (10–13 ημέρες) επιτρέπει τη χορήγηση [260] ενδοφλεβίως (σε δοσολογία 8 mg / kg κάθε 4 εβδομάδες). Ένα υποδόριο σκεύασμα TCZ (162 mg / εβδομάδα) έχει εγκριθεί, με προφίλ ασφάλειας συγκρίσιμο με την ενδοφλέβια χορήγηση [261]. Ένας δεύτερος παράγοντας, το Sarilumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα G1, εκλεκτικό για τον υποδοχέα της IL-6 που εμποδίζει τη δέσμευση της IL-6 στον δεσμευμένο σε μεμβράνη και στο διαλυτό υποδοχέα IL-6 άλφα [262].

Περιστατικά γαστρεντερικών διατρήσεων έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές Φάσης III, κυρίως ως επιπλοκές σε εκκολπωματίτιδα, αλλά και σε γενικευμένη περιτονίτιδα, σε συρίγγιο και απόστημα. Το TCZ ή το Sarilumab πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα κοιλιακής εκδήλωσης πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για την έγκαιρη αναγνώριση της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της IL-6, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein ή CRP) ή άλλα πρωτεΐνες οξείας φάσης αυξάνονται αργά και λιγότερο έντονα [262,263]. Άλλες παρενέργειες είναι η ουδετεροπενία ή η θρομβοκυτταροπενία καθώς και η υπερλιπιδαιμία. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές λοιμώξεις και αυξήσεις των ενζύμων του ήπατος που μπορεί να απαιτήσουν προσαρμογές της δόσης ή διακοπή του φαρμάκου [263].

- **Αναστολέας CD80/86-CD28**

Το abatacept είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης του κυτταροτοξικού Τ-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ή CTLA-4) με το τροποποιημένο Fc τμήμα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Έχει την ιδιότητα να προσδένεται εκλεκτικά στα μόρια CD80 και CD86 της επιφάνειας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων παρεμποδίζοντας έτσι τη σύνδεσή τους στον υποδοχέα CD28 των Τ-λεμφοκυττάρων. Αυτή η σύνδεση καταστέλλει τη μετάδοση ενός πολύ σημαντικού δεύτερου μηνύματος που απαιτείται για τη διέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων, οδηγώντας σε μειωμένο πολλαπλασιασμό Τ κυττάρων και παραγωγή κυτταροκινών. Το Abatacept χορηγείται ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε δοσολογία σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς ή υποδορίως σε δοσολογία 125 mg μία φορά την εβδομάδα [264,265]. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων υπερευαισθησίας και αναφυλαξίας ή αναφυλακτοειδών αντιδράσεων με την ενδοφλέβια χορήγηση. Όπως και σε άλλα bDMARD, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης και της σήψης), ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλη ανοσοτροποιοτική θεραπεία [266]. Η χρήση των αναστολέων CTLA-4 λόγω της αναστολής των Τ κυττάρων επηρεάζει την άμυνα κατά των κακοηθειών. Σε κλινικές δοκιμές έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, η ΡΑ έχει ήδη συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης λεμφώματος και το abatacept δεν φαίνεται να αυξάνει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο [266].

- **Anti-CD 20 Θεραπεία / Rituximab (RTX)**

Το RTX αναπτύχθηκε αρχικά για τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών [267]. Από το 2006, έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ανθεκτικής RA. Το RTX είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού-ανθρώπου που συνδέεται με τον υποδοχέα μεμβράνης CD20, οδηγώντας στην εξάντληση των κυκλοφορούντων Β κυττάρων. Είναι επίσης σε θέση να αναστέλλει την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων που παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ένας κύκλος RTX αποτελείται από 1000 mg με ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη από μια δεύτερη ενδοφλέβια έγχυση 1000 mg δύο εβδομάδες αργότερα. Αυτό επαναλαμβάνεται κάθε 6 μήνες. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι επωφελούνται ιδιαίτερα

οι ασθενείς που έχουν θετικά αυτοαντισώματα [268,269] και κυρίως οι ασθενείς που λαμβάνουν το RTX όταν ένας αρχικός TNFi διακόπτεται λόγω αναποτελεσματικότητας. Μία από τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης ειδικά κατά την πρώτη έγχυση, η οποία εμφανίζεται στο 30-45% των ασθενών. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, πυρετό, δερματικό εξάνθημα, δύσπνοια, υπόταση, ναυτία, ρινίτιδα, κνησμό και ήπιο αγγειοοίδημα [270].

Οι επαναλαμβανόμενες θεραπείες με RTX σχετίζονται με αυξανόμενο κίνδυνο υπογαμμασφαιριναιμίας. Μια μετα-ανάλυση το 2009 δεν διαπίστωσε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με τη χρήση του RTX με ή χωρίς MTX συγκριτικά με τη χρήση MTX συνδυαστικά με ένα εικονικό φάρμακο, ωστόσο άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επαναλαμβανόμενα σχήματα μπορεί τελικά να σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων. Ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία [270].

5.3.5 Στοχευμένα συνθετικά DMARDS (tsDMARDS): Αναστολείς JAK

Με τους JAK αναστολείς εισήχθη μια νέα ομάδα φαρμάκων για τη θεραπεία της ΡΑ. Αυτά τα tsDMARDS είναι αποτελεσματικά στις φλεγμονώδεις ασθένειες αναστέλλοντας ενδοκυτταρικά την τυροσινική κινάση [271].

Οι JAK είναι κυτταροπλασματικές τυροσινικές κινάσες που είναι κρίσιμες για τη μεταγωγή σήματος στον πυρήνα από τους υποδοχείς, που βρίσκονται στη κυτταροπλασματική μεμβράνη, της ιντερλευκίνης (IL) -2, -4, -7, -9, -15 και -21. Είναι σημαντικοί μεσολαβητές πολλών προφλεγμονωδών κυτταροκινών, π.χ. ιντερφερόνες, ή IL-6. Μόλις συνδεθεί ένας συνδέτης στον υποδοχέα του, η ενδοκυττάρια κινάση φωσφορυλιώνεται και οδηγεί περαιτέρω στη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής (signal transducer and activator of transcription ή STAT). Επομένως, η JAK-STAT οδός είναι σημαντική για τη σηματοδότηση μεταγραφής των γονιδίων των κυτταροκινών και για την έκφρασή τους, αλλά και την παραγωγή και διαφοροποίηση των ανοσοκυττάρων. Κατά συνέπεια, ο αποκλεισμός αυτών των ενζύμων με ένα στοχευμένο μόριο επηρεάζει πολλαπλές φλεγμονώδεις οδούς. Οι αναστολείς JAK αναφέρονται ως μικρά μόρια, πράγμα που σημαίνει ότι αυτές οι ενώσεις φέρουν χαμηλό μοριακό βάρος και συνδέονται με έναν μακρομοριακό στόχο, μεταβάλλοντας τη

δραστηριότητα και τη λειτουργία του [272,273]. Μέχρι σήμερα, δύο αναστολείς JAK έχουν εγκριθεί για θεραπευτική χρήση στη PA: Το tofacitinib και το baricitinib (μπαριτιτινίμπη ή baricitinib).

Το tofacitinib εγκρίθηκε από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (Food and Drug Administration, ή FDA) στις ΗΠΑ το 2012. Το 2017, ο EMA ενέκρινε το φάρμακο για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Το tofacitinib είναι αναστολέας των JAK 1 και 3, με ελάχιστη συγγένεια με το JAK 2 και την τυροσίνη-κινάση 2. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε μέτρια και σοβαρή PA σε μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με MTX. Αρκετές κλινικές δοκιμές φάσης III έδειξαν αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει DMARD καθώς και σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε csDMARDs και ακόμη και σε bDMARDs. Το tofacitinib λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα με δόση 5 mg. Η αποβολή είναι ως επί το πλείστον ηπατική. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή σε νεφρική λειτουργία με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate ή GFR) > 30 mL / min. Κατά συνέπεια, η θεραπεία των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου με GFR <30 mL / min με Tofacitinib είναι δυνατή με προσαρμογή της δοσολογίας [274,275]. Ο δεύτερος αναστολέας JAK που έχει εγκριθεί επί του παρόντος είναι το baricitinib που είναι αναστολέας του JAK1 και 2. Εγκρίθηκε από το FDA καθώς και από το EMA το 2017. Το baricitinib μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX. Αρκετές κλινικές δοκιμές φάσης III έδειξαν αποτελεσματικότητα στη θεραπεία ασθενών που δεν είχαν λάβει DMARD καθώς και σε ασθενείς με ανεπαρκείς αποκρίσεις σε sDMARDs, ή ακόμα και σε bDMARDs [276-278]. Το baricitinib λαμβάνεται από το στόμα μία φορά την ημέρα. Υπάρχουν δύο διαθέσιμες δόσεις: 4mg και 2 mg. Η αποβολή για το φάρμακο είναι κυρίως νεφρική, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη μείωση της δοσολογίας για ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (εκτιμώμενος GFR 30-60 mL / min) από 4 mg σε 2 mg ημερησίως, ενώ για ασθενείς με εκτιμώμενο GFR <30 mL / min δεν συνιστάται η χρήση του [199]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της EULAR, και οι δύο αναστολείς JAK μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη PA όταν μια θεραπεία με csDMARDs ήταν ανεπαρκής, ή πρέπει να διακοπεί λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Τόσο το tofacitinib όσο και το baricitinib έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματικά από ένα εικονικό φάρμακο στη θεραπεία της PA και οι δύο θα μπορούσαν να δείξουν μη κατωτερότητα σε σύγκριση με την ADA [199,275-278].

Οι αναστολείς JAK έχουν παρόμοιο προφίλ δυσμενών επιδράσεων με τα bDMARDs [279,280], αλλά ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα, ειδικά σε Ιάπωνες και Κορεάτες λόγω ενός συγκεκριμένου γενετικού προφίλ που εμπλέκεται στην εν λόγω επανενεργοποίηση. Επειδή τα tsDMARDs είναι μικρά χημικά μόρια, θα πρέπει να εξετάζονται πιθανές αλληλεπιδράσεις με το προφίλ του κυτοχρώματος για τον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων.

5.4 Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών

Όλα τα bDMARDs και τα tsDMARDs είναι πιο αποτελεσματικά όταν συνδυάζονται με ένα csDMARD παρά ως μονοθεραπεία [277]. Ωστόσο, η μονοθεραπεία με αναστολείς υποδοχέων IL-6 έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα από τη μονοθεραπεία με TNFi και η μονοθεραπεία με αναστολείς JAK είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με MTX. Κατά συνέπεια, όταν τα csDMARDs δεν είναι ανεκτά, προτιμώνται αποκλειστές των υποδοχέων IL-6, ή αναστολείς JAK [199,277,281].

Διάφορες μετα-αναλύσεις και μελέτες απευθείας σύγκρισης έδειξαν ότι, όταν συνδυάζονται με MTX, όλα τα bDMARDs και τα tsDMARDs έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα ουσιαστικά σε όλα τα τελικά σημεία που μελετήθηκαν, ανεξάρτητα από τον στόχο τους [243,282,283]. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται στον σχεδιασμό των μελετών, στην επιλογή των ασθενών, ή στις μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, ανεξάρτητα από τον στόχο της θεραπείας, όλες οι θεραπείες στοχεύουν στον τερματισμό των αποτελεσμάτων του TNF, ή και της IL-6, κάτι που τελικά μπορεί να εξηγεί την ομοιότητα των συνολικών ποσοστών απόκρισης [104]. Τα δεδομένα από δοκιμές απευθείας σύγκρισης του baricitinib (σε συνδυασμό με MTX) ή του tofacitinib (σε συνδυασμό με MTX) με ADA (σε συνδυασμό με MTX) σε ασθενείς με ενεργή νόσο παρά την προηγούμενη θεραπεία με MTX έχουν δείξει παρόμοια ποσοστά απόκρισης για το Tofacitinib (σε συνδυασμό με MTX) [276,281], ενώ σε μια κλινική μελέτη το baricitinib (σε συνδυασμό με MTX) ήταν σε μικρό βαθμό στατιστικά ανώτερο από την ADA (σε συνδυασμό με MTX) για το πρωταρχικό τελικό σημείο (ACR20) αλλά και για τα περισσότερα άλλα κλινικά σημεία [276]. Η κλινική σημαντικότητα αυτής της διαφορά αποτελεί θέμα συζήτησης.

Η χρήση των bDMARDs ως στρατηγική πρώτης γραμμής αντί για τα csDMARDs (σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή) έχει συζητηθεί εκτενώς. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν πειστικά δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτόν τον ισχυρισμό. Πράγματι, ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν MTX και ανταποκρίνονται σε αυτή, είναι παρόμοιος με τον αριθμό εκείνων που είχαν ανεπαρκή απόκριση στη MTX και έλαβαν bDMARDs επιπλέον της MTX. Ωστόσο, η αναλογία των ασθενών που ανταποκρίνονται στη MTX ως πρώτο DMARD συν το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται σε οποιοδήποτε bDMARD μετά από ανεπαρκή απόκριση στη MTX υπερβαίνει τον αναλογία που ανταποκρίνεται σε bDMARD συν MTX σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει MTX. Αυτό το εύρημα αναδείχθηκε σαφώς στη μελέτη OPTIMA [284,285]. Η εν λόγω δοκιμή αποκάλυψε περαιτέρω ότι η βλάβη των αρθρώσεων δεν εξελίσσεται σε άτομα με πρώιμη RA που λαμβάνουν MTX εάν επιτευχθεί περιορισμένη ύφεση. Ακόμη και σε άτομα που δεν αποκρίνονται, η πρόοδος της βλάβης είναι ελάχιστη μετά από 6 μήνες κατά την επαναξιολόγηση της θεραπείας [284,286]. Έτσι, η χρήση bDMARD ως πρώτη γραμμή θεραπεία θα οδηγούσε σε υπερβολική θεραπεία σε >25% των ατόμων με RA χωρίς πρόσθετο όφελος και με υψηλό κόστος, ενώ δεν φαίνεται να βλάπτει αυτούς που αποκρίνονται ανεπαρκώς στη θεραπεία ως πρώτη γραμμή με MTX.

Η απόσυρση των bDMARDs συνήθως δεν συνιστάται, αλλά μετά την επαγωγή πρόωρης ύφεσης, έχει τεκμηριωθεί παρατεταμένη ύφεση χωρίς bDMARD [284,287,288]. Εάν αυτό μπορούσε να επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες, ίσως αποτελούσε τη βάση για πιθανή χρήση των bDMARD ως πρώτης γραμμής θεραπεία.

5.5 Μη-ανταπόκριση στη θεραπεία

Μη-ανταπόκριση μπορεί να παρατηρηθεί σε εκείνους τους ασθενείς που δεν έδειξαν ποτέ επαρκή απόκριση σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο ή, συνηθέστερα, σε εκείνους των οποίων η απόκριση στη θεραπεία μειώνεται πιθανά λόγω της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά των φαρμάκων. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται υποδεικνύεται ένα άλλο bDMARD, ή ένα csDMARD [289]. Αν και όλα τα bDMARDs παρουσιάζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στις κλινικές δοκιμές, το ποσοστό ανταπόκρισης μειώνεται με την αύξηση της διάρκειας της

νόσου ή την έκθεση σε πολλαπλά φάρμακα. Πράγματι, οι ασθενείς που έχουν ενεργή νόσο παρά την προηγούμενη χρήση TNFi αποκρίνονται λιγότερο καλά σε άλλα bDMARDs και csDMARDs σε σχέση με αυτούς που απέτυχαν μόνο στη MTX [104]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε εκείνους που αποκρίνονται ανεπαρκώς σε παράγοντες κατά του TNF-α, η θεραπεία με παράγοντες με άλλο τρόπο δράσης δεν είναι πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία με άλλο TNFi [290]. Επιπλέον, το CZP ήταν αποτελεσματικό σε μη ανταποκρινόμενους ασθενείς στην θεραπεία με ADA και αντιστρόφως [283]. Έτσι, αν και θα περίμενε κανείς ότι απαιτείται ένας παράγοντας με διαφορετικό τρόπο δράσης, η χρήση ενός μορίου με τον ίδιο τρόπο δράσης αλλά διαφορετική ανοσογονικότητα συχνά λειτουργεί καλά, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες. Τα tsDMARDs δείχνουν μια κάπως υψηλότερη αριθμητική απόκριση από τα bDMARDs σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αποτύχει με bDMARDs. Μέχρι στιγμής δεν έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές απευθείας σύγκρισης μεταξύ των αναστολέων JAK.

5.6 Βιο-ομοειδή

Μία από τις πρωταρχικές αρχές των συστάσεων της EULAR αναφέρει ότι οι ρευματολόγοι πρέπει να λαμβάνουν υπόψη και το κόστος των θεραπευτικών παρεμβάσεων [199]. Σύμφωνα με τις αναφορές του παγκόσμιου οργανισμού Υγείας (world health organization ή WHO) [291], μια ορθολογική επιλογή θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει να περιλαμβάνει την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή στη σωστή δόση και στο χαμηλότερο κόστος για το άτομο και την κοινωνία. Με την έλευση των βιο-ομοειδών για τα bDMARDs, το κόστος της θεραπείας της PA σε ασθενείς που έχουν αποτύχει με csDMARDs θα μειωθεί σημαντικά, υπό την προϋπόθεση ότι τα βιοομοειδή είναι διαθέσιμα με πολύ χαμηλότερο κόστος από τα πρωτότυπα σκευάσματα, κάτι που συμβαίνει σήμερα σε πολλές χώρες αλλά όχι, για παράδειγμα, στη Γερμανία και τη Ρουμανία [292,293]. Σε μια διπλά τυφλή μελέτη μη-κατωτερότητας φάσης IV σε νοσοκομειακό περιβάλλον, η μετάβαση από την αρχική αγωγή με IFX σε ένα βιοομοειδές σε ασθενείς με διαφορετικές διαγνώσεις, συμπεριλαμβανομένης της PA, δεν ήταν κατώτερη από τη συνέχιση της IFX, τεκμηριώνοντας περαιτέρω την ομοιότητα των πρωτότυπων σκευασμάτων και των βιο-ομοειδών [294]. Αλλά και για τα βιοομοειδή των υποδόριων TNFi

παραγόντων οι μελέτες έχουν δείξει ότι όλες οι βιολογικές ιδιότητές τους είναι ισοδύναμες με τα πρωτότυπα, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής τους δράσης, ενώ δεν παρουσιάζουν διαφορές σε επίπεδο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας [295,296].

Κεφάλαιο 6. Επιδημιολογία

Βασικός στόχος της επιδημιολογίας είναι η μελέτη της κατανομής και της εξέλιξης διαφόρων νοσημάτων ή χαρακτηριστικών στον ανθρώπινο πληθυσμό, καθώς και των παραγόντων που τα επηρεάζουν. Στην επιδημιολογία κάθε νόσος περιγράφεται κυρίως από τη συχνότητα εμφάνισης, τη διάρκεια και την εξέλιξή της. Η μέτρηση της συχνότητας μιας νόσου σε έναν πληθυσμό και ο προσδιορισμός του τρόπου με τον οποίο η συχνότητά της μπορεί να διαφέρει με την πάροδο του χρόνου ή μεταξύ των υποομάδων είναι σημαντικά βήματα για την ανακάλυψη των πιθανών αιτιών της νόσου και τον καθορισμό αποτελεσματικών μεθόδων πρόληψης και φροντίδας. Υπάρχουν εργαλεία μέτρησης της συχνότητας της νόσου που χρησιμοποιούνται και ανάλογα με το ερευνητικό ερώτημα και τα διαθέσιμα δεδομένα, πρέπει κανείς να επιλέξει ποιο μέτρο είναι κατάλληλο. Σημαντικά μέτρα συχνότητας της νόσου θεωρούνται ο επιπολασμός και η επίπτωση.

6.1 Τύποι πληθυσμών μελέτης

Για να αποφασίσουμε ποια μέτρηση συχνότητας της νόσου πρέπει να χρησιμοποιήσουμε, είναι χρήσιμο να κατανοήσουμε τους 2 κύριους τύπους πληθυσμών μελέτης. Ο πρώτος τύπος είναι ο δυναμικός πληθυσμός, που αναφέρεται επίσης ως δυναμική, ή ανοιχτή κοόρτη. Σε έναν δυναμικό πληθυσμό υποθέτουμε ότι, κατά μέσο όρο, τα άτομα που εγκαταλείπουν τη μελέτη για οποιονδήποτε λόγο θα αντικατασταθούν από νέα άτομα. Τα άτομα μπορούν να αποχωρήσουν, ή να εισέλθουν στη μελέτη ανά πάσα στιγμή. Παραδείγματα δυναμικών πληθυσμών είναι ο γενικός πληθυσμός, οι ασθενείς που εισέρχονται και εξέρχονται από ένα νοσοκομειακό τμήμα και ο στρατός [297]. Οι πληθυσμοί αυτοί αποτελούν τη βάση των περιγραφικών επιδημιολογικών μελετών, που διερευνούν τη συχνότητα και την κατανομή παθήσεων ή καταστάσεων σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Σε αντίθεση με έναν δυναμικό πληθυσμό, μια ομάδα κοόρτης αποτελείται από σταθερό πληθυσμό μελέτης. Αυτό σημαίνει ότι μόλις οριστεί η κοόρτη και ξεκινήσει η παρακολούθηση, δεν μπορεί να προστεθεί κανένας. Επειδή ένα ποσοστό των αρχικά συμπεριλαμβανόμενων

ατόμων πεθαίνουν, χάνονται από την παρακολούθηση, ή αναπτύσσουν τη μελετώμενη ασθένεια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, η σύνθεση της κοόρτης αλλάζει και γίνεται μικρότερη με την πάροδο του χρόνου. Οι μελέτες κοόρτης εφαρμόζονται συνήθως στην κλινική έρευνα και στις αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες, που διερευνούν την αιτιολογική σχέση ανάμεσα σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου και συγκεκριμένες παθήσεις (γνωστά παραδείγματα αυτών είναι οι μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης όπως η Μελέτη Καρδιάς Framingham) [298]. Επίσης, οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές είναι ένας ειδικός τύπος μελέτης κοόρτης. Τέλος, οι μελέτες κοόρτης μπορούν να εφαρμοστούν και για τη διερεύνηση της διαχρονικής εξέλιξης της συχνότητας μιας νόσου [299].

6.2 Επιπολασμός (Prevalence)

Ο επιπολασμός αντιπροσωπεύει υπάρχουσες περιπτώσεις νόσου (φαινομένου ή κατάστασης) (εικόνα 4) και μπορεί να θεωρηθεί ως ένα μέτρο της κατάστασης της νόσου. Ως **επιπολασμό περιόδου** (t_0, t_1) ορίζουμε το ποσοστό ή την αναλογία του πληθυσμού που έχει τη νόσο σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή t μέσα στο διάστημα ($t_0 \leq t \leq t_1$). Ο **σημειακός επιπολασμός** ορίζεται ως το ποσοστό των ανθρώπων σε έναν πληθυσμό που πάσχει από τη νόσο μια δεδομένη χρονική στιγμή:

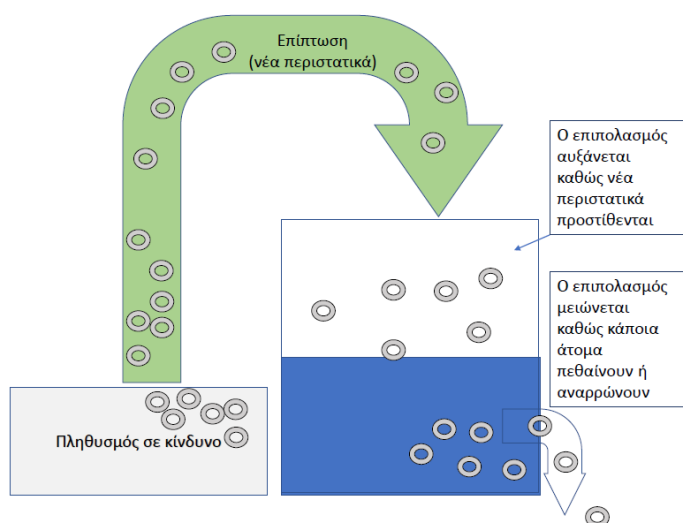
$$\text{σημειακός επιπολασμός} = \frac{\text{αριθμός ατόμων με νόσο μια δεδομένη χρονική στιγμή}}{\text{μέγεθος πληθυσμού τη δεδομένη χρονική στιγμή}}$$

Ο επιπολασμός είναι συχνά χρήσιμος καθώς αντανακλά την επιβάρυνση μιας νόσου σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό. Αυτό αντικατοπτρίζει το οικονομικό κόστος, το προσδόκιμο ζωής, τη νοσηρότητα, την ποιότητα ζωής ή άλλους δείκτες. Η γνώση της επιβάρυνσης της ασθένειας μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό των δαπανών στην υγειονομική περίθαλψη.

6.3 Επίπτωση (Incidence)

Το δεύτερο μέτρο συχνότητας της νόσου είναι η επίπτωση, που αντικατοπτρίζει τον αριθμό των νέων περιστατικών της ασθένειας εντός μιας συγκεκριμένης περιόδου (εικόνα 4). Ο δείκτης επίπτωσης μπορεί να υπολογισθεί διαιρώντας τον αριθμό των ατόμων που αναπτύσσουν μια ασθένεια σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο με τον πληθυσμό, επί του οποίου υπολογίζεται ο δείκτης, και πολλαπλασιάζοντας επί ένα συντελεστή. Στους δείκτες επίπτωσης προσδιορίζεται πάντα το μέγεθος της χρονικής περιόδου στην οποία αναφέρονται (π.χ ετήσια επίπτωση). Έτσι ο δείκτης ετήσιας επίπτωσης μιας νόσου στον πληθυσμό μιας συγκεκριμένης περιοχής εκφράζει τα νέα κρούσματα της νόσου ανά χίλιους κατοίκους (αν ο συντελεστής είναι 1000), στη διάρκεια ενός έτους. Ο παρονομαστής αυτού του τύπου περιλαμβάνει το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα για το οποίο καταμετρούνται τα νέα περιστατικά της νόσου, πολλαπλασιασμένο επί το μέγεθος του πληθυσμού.

$$\text{Δείκτης ετήσιας επίπτωσης} = \frac{\text{αριθμός νέων περιστατικών} * 1000}{\text{μέγεθος του πληθυσμού} * \text{χρονική περίοδος σε έτη}}$$



Εικόνα 4. Σχέση μεταξύ της επίπτωσης και του επιπολασμού στο πληθυσμό [297].

Η επίπτωση αντικατοπτρίζει τον αριθμό νέων περιστατικών της ασθένειας εντός μιας συγκεκριμένης περιόδου. Ο επιπολασμός αντιπροσωπεύει τις υπάρχουσες περιπτώσεις μιας νόσου και αυξάνεται με την προσθήκη νέων περιστατικών, ενώ μειώνεται καθώς κάποια άτομα πεθαίνουν ή αναρρώνουν.

6.4 Επιπολασμός της PA

6.4.1 Γενικές παρατηρήσεις

Υπάρχουν αρκετές δυσκολίες στη σύγκριση των ποσοστών επιπολασμού της PA στις διαφορετικές μελέτες. Πρώτον, όπως αναφέρθηκε ο επιπολασμός μπορεί να υπολογιστεί με διάφορους τρόπους και κατ' επέκταση ο όρος επιπολασμός στη βιβλιογραφία μπορεί να αφορά το σημειακό επιπολασμό ή τον επιπολασμό περιόδου [300]. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες επιπολασμού της PA υπολογίζουν τον περιοδικό επιπολασμό, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της νόσου με εξάρσεις και υφέσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

Άλλες δυσκολίες περιλαμβάνουν τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται, τον πληθυσμό αναφοράς, το μέγεθος του δείγματος, την ελάχιστη ηλικία για τη συμμετοχή στη μελέτη, την έλλειψη τυποποίησης για τις διαφορές του πληθυσμού και τις χρονικές τάσεις. Οι επιδημιολογικές μελέτες βασίζονται σε διαφορετικά σύνολα κριτηρίων για να καθορίσουν την εμφάνιση της νόσου, τα οποία μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα [301,302].

Οι περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί στην κοινότητα. Εντούτοις, μερικές μελέτες διενεργήθηκαν σε νοσοκομεία, ή εξειδικευμένες κλινικές και τα ποσοστά επιπολασμού καθορίστηκαν είτε προοπτικά είτε αναδρομικά. Ωστόσο, οι νοσοκομειακοί ασθενείς με PA δεν είναι πάντα αντιπροσωπευτικοί του πληθυσμού με PA στην κοινότητα [303]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το μέγεθος δείγματος του πληθυσμού αναφοράς θεωρείται πολύ μικρό για να παρέχει ακριβή εκτίμηση του επιπολασμού. Έχει υπολογιστεί ότι μια μελέτη πρέπει να περιλαμβάνει δείγμα πληθυσμού τουλάχιστον 2.000 ατόμων για να εκτιμήσει τον επιπολασμό της νόσου με εμπιστοσύνη.

Ακόμη, η ελάχιστη ηλικία του πληθυσμού αναφοράς που έχει αναφερθεί σε κάποιες μελέτες ήταν πολύ χαμηλή ή πολύ υψηλή, γεγονός που οδηγούσε σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επιπολασμού σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες προσαρμόζονται στη διάρθρωση της ηλικίας του πληθυσμού (προτυπωμένοι κατά ηλικία δείκτες επιπολασμού), ενώ σε άλλες χρησιμοποιούνται αδρά ποσοστά. Αυτό μπορεί να είναι σημαντικό κατά τη σύγκριση πληθυσμών από τη Δύση με πληθυσμούς του Τρίτου Κόσμου, όπου το περισσότερο από το 50% του πληθυσμού μπορεί να είναι ηλικίας

κάτω των 20 ετών [304]. Ακόμη, ορισμένες μελέτες έχουν διεξαχθεί με διαφορά δεκαετιών και, επομένως, οι διαφορές στα ποσοστά επιπολασμού μπορεί να αντικατοπτρίζουν χρονικές διακυμάνσεις και όχι διαφορές μεταξύ των πληθυσμών [305].

Οι παραπάνω δυσκολίες μπορούν να επιλυθούν με την κατάλληλη προσοχή σε μεθοδολογικά ζητήματα [303]. Πράγματι, οι περισσότερες από τις πιο πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες εφαρμόζουν τα κριτήρια του ACR του 1987 για τον ορισμό της PA, περιλαμβάνουν επαρκές δείγμα πληθυσμού ηλικίας άνω των 16 ετών που προέρχεται από την κοινότητα και αναφέρουν ποσοστά επιπολασμού προσαρμοσμένα στην ηλικία. Ωστόσο, μια πιθανή εγγενής μεροληψία σε μελέτες πληθυσμού παραμένει και είναι δύσκολο να ελεγχθεί. Έτσι υπάρχει πιθανότητα να υφίσταται απόκλιση των παρατηρητών στην εξέταση και την ερμηνεία των κριτηρίων, διαπολιτισμικές διαφορές στην έννοια των κριτηρίων (π.χ. πρωινή δυσκαμψία) και δυσκολία στην εκτίμηση των ποσοστών πλήρωσης (completion rates), ιδίως σε ορισμένες χώρες του Τρίτου Κόσμου όπου δεν υπάρχει πλήρης καταγραφή του πληθυσμού.

6.4.2 Παγκόσμιος επιπολασμός – Γεωγραφική μεταβλητότητα

Σε επίπεδο πληθυσμού, η Αυστραλία έχει αναφέρει τον υψηλότερο επιπολασμό της PA (2%) παγκοσμίως [306] με βάση τα αυτό-αναφερόμενα δεδομένα από την Εθνική Έρευνα Υγείας 2014-2015 [307]. Σε κοινοτικό επίπεδο, τα υψηλότερα ποσοστά έχουν αναφερθεί σε αυτόχθονες πληθυσμούς της Αμερικής και ιδιαίτερα στις φυλές των Ινδιάνων Pima [308] και Chirpewa [309](5,3% και 6,8% αντίστοιχα). Αντίθετα, έχει αναφερθεί χαμηλός επιπολασμός ή ακόμη και απουσία της νόσου σε αγροτικούς πληθυσμούς στη Νότια Αφρική (0,0026%) [310] και στη Νιγηρία (0%) [311]. Συνολικά, η PA φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή στην Ασία και στην Αφρική σε σχέση με τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη.

Οι διακυμάνσεις στις τρέχουσες διαθέσιμες εκτιμήσεις επιπολασμού μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στη μεθοδολογία που αφορούν τα κριτήρια επιβεβαίωσης περιστατικών, τη γεωγραφική περιοχή κατοικίας, την κοινωνικοοικονομική θέση και τέλος την έκθεση σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες [104,312,313]. Ωστόσο, μια ακριβής εκτίμηση του επιπολασμού της PA θα βοηθήσει στον προσδιορισμό της νόσου και του οικονομικού βάρους της φροντίδας των ασθενών [314, 315] και θα παρέχει πληροφορίες για την κατανομή των πόρων υγειονομικής περίθαλψης [316,317].

Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων

Η πραγματοποίηση μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης των δεδομένων επιπολασμού της RA βοηθάει στην αξιολόγηση των διαφορετικών μελετών καθοδηγώντας τις τρέχουσες και τις μελλοντικές διαδικασίες σχεδιασμού στον τομέα της υγείας [318,319]. Οι δημοσιευμένες μελέτες-προτάσεις για την εφαρμογή μετα-ανάλυσης των επιδημιολογικών μελετών προτείνουν ειδικά κριτήρια για την αξιολόγηση της ποιότητας της μεθοδολογίας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν την ταυτοποίηση των περιστατικών, τον τύπο της μελέτης, τον καθορισμό του πληθυσμού μελέτης και των τύπο των εκτιμώμενων δεικτών [320].

Το 2006 οι Alamanos et al., [52], δημοσίευσαν την πρώτη συστηματική ανασκόπηση για τον επιπολασμό της RA βάσει των αναθεωρημένων κριτηρίων της ACR του 1987 (πίνακας 5).

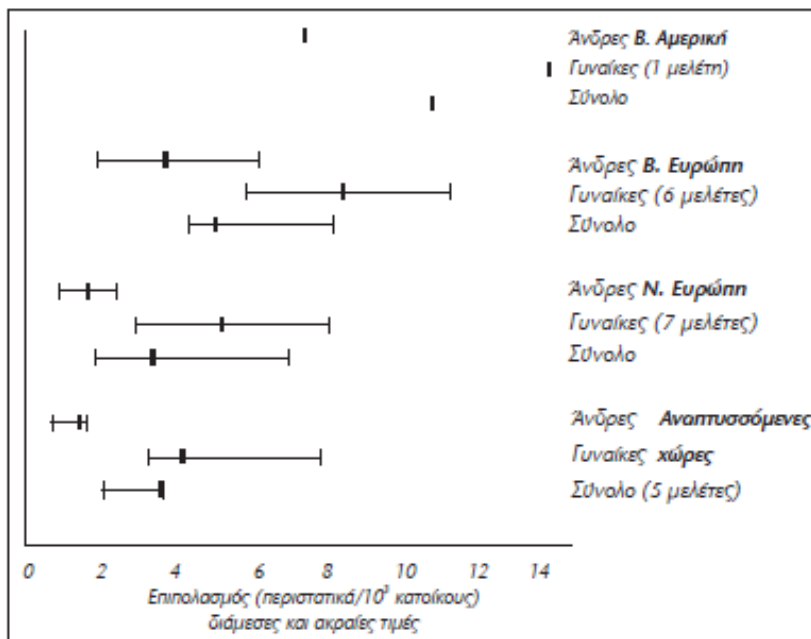
Δημοσίευση	Χώρα	Τύπος μελέτης	Επιπολασμός (περιστατικά/103 κατοίκους)			Πληθυσμός (ηλικία)
			Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	
Gabriel 1999 (7)	ΗΠΑ	αναδρομική	10,7	7,4	13,7	≥35
Symmons 2002 (13)	Αγγλία	συγχρονική	8,5*	4,4	11,2	≥16
Hakala 1993 (18)	Φινλανδία	αναδρομική	8,0*	6,1	10,0	≥16
Andrianakos 2003 (28)	Ελλάδα	συγχρονική	7*		≥19	
Simmonson 1999 (17)	Σουηδία	συγχρονική	5,1*		20-74	
Saroux 1999 (24)	Γαλλία	συγχρονική	5,0	2,4	7,6	≥18
Carmona 2002 (22)	Ισπανία	συγχρονική	5*	2	8	≥20
Power 1999 (15)	Ιρλανδία	συγχρονική	5*			
Akar 2004 (34)	Τουρκία	συγχρονική	3,6*	1,5	7,7	≥20
Kvien 1997 (11)	Νορβηγία	συγχρονική	4,4*	1,9	6,7	20-79
Riise 2000 (10)	Νορβηγία	αναδρομική	4,3*	2,7	5,8	≥20
Pountain 1991 (33)	Ομάν	συγχρονική	3,6*	≥16		
Drosos 1997 (27)	Ελλάδα	αναδρομική	3,5	1,9	4,5	≥16
Lau 1993 (31)	Κίνα	συγχρονική	3,5*			≥16
Cimmino 1998 (26)	Ιταλία	συγχρονική	3,3*	1,3	5,1	≥16
Guillemin 2005 (25)	Γαλλία	συγχρονική	3,1	0,9	5,1	≥18
Dai 2003 (32)	Κίνα	συγχρονική	2,8	1,4	4,1	≥16
Spindler 2002 (30)	Αργεντινή	αναδρομική	2,0*	0,6	3,2	≥16
Stojacovic 1998 (29)	Γιουγκοσλαβία	συγχρονική	1,8*	0,9	2,9	≥20

* αδροί δείκτες

Πίνακας 5. Εκτιμήσεις του επιπολασμού της RA παγκοσμίως, σε μελέτες βασισμένες στα κριτήρια ACR του 1987 [52].

Η μελέτη έδειξε ότι η διάμεση εκτίμηση του επιπολασμού για το συνολικό πληθυσμό που παρατηρήθηκε στις νότιες Ευρωπαϊκές χώρες ήταν 3,3 (ακραίες τιμές 3,1-5,0)· στις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες 5,0 (ακραίες τιμές 4,4-8,0) και τις αναπτυσσόμενες χώρες 3,5 (ακραίες τιμές 2,4-3,6) περιπτώσεις ανά 10^3 κατοίκους (πίνακας 5).

Οι βόρειες Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές χώρες (ως μια ομάδα) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό έναντι των Νότιων Ευρωπαϊκών χωρών για το γυναικείο πληθυσμό ($p=0,05$) και για τους άνδρες ($p=0,02$). Συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες χώρες οι εκτιμήσεις του επιπολασμού διέφεραν σε ένα στατιστικά σημαντικό επίπεδο στις βόρειες Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές χώρες (ως μία ομάδα) για το συνολικό πληθυσμό ($p=0,003$) και για τους άνδρες ($p=0,04$). Οι νότιες Ευρωπαϊκές χώρες δεν παρουσίασαν σημαντικά διαφορετικό επιπολασμό από τις αναπτυσσόμενες χώρες (γράφημα 1).

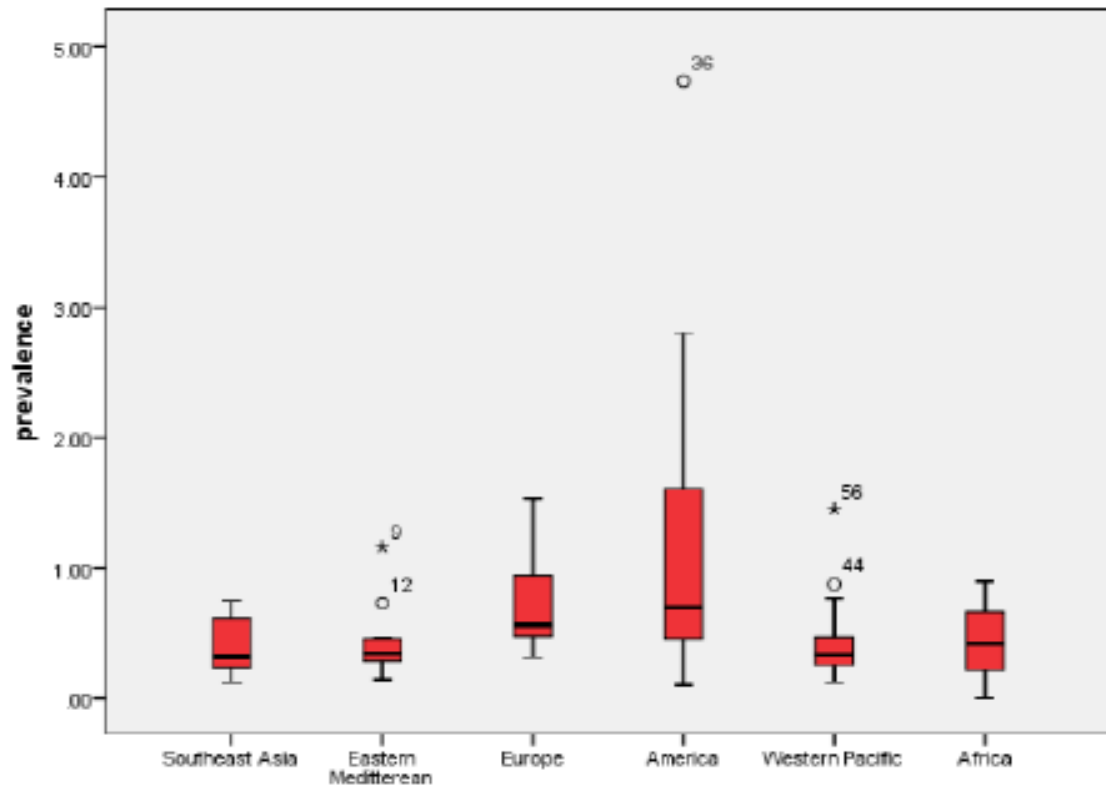


Γράφημα 1. Επιπολασμός της PA σε διαφορετικές περιοχές του κόσμου (διάμεσες και ακραίες τιμές των εκτιμήσεων του επιπολασμού σε ομάδες χωρών) [52].

Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τις αυξανόμενες επιδημιολογικές ενδείξεις των δύο τελευταίων δεκαετιών σύμφωνα με τις οποίες η εμφάνιση της PA σε διαφορετικούς πληθυσμούς δεν είναι τόσο ομοιόμορφη όσο πιστεύονταν στο παρελθόν. Οι μελέτες

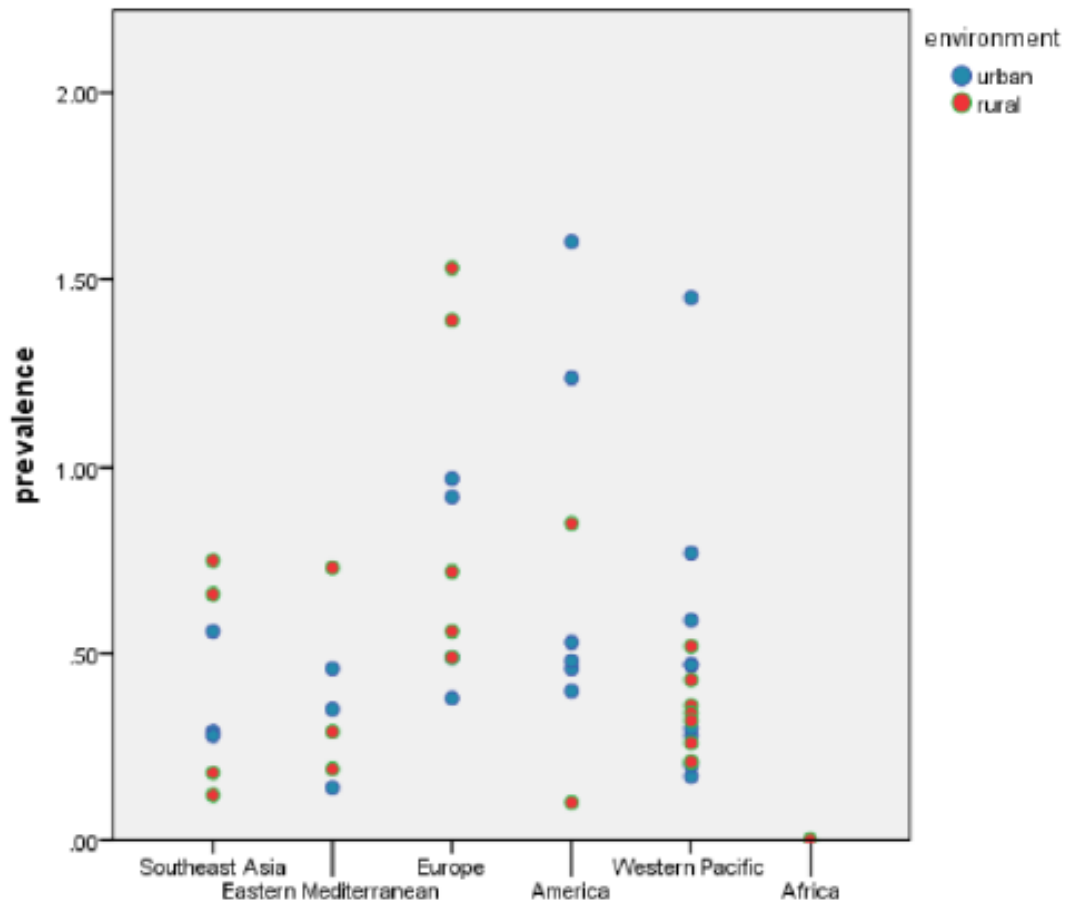
επιπολασμού που έχουν πραγματοποιηθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες και βασίζονται στα κριτήρια του ACR, αν και λίγες, δείχνουν μία σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα της νόσου συγκριτικά με τις βόρειες Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές χώρες. Η χαμηλότερη αυτή παρατηρούμενη συχνότητα θα μπορούσε μερικώς να σχετίζεται με χαμηλότερη εμφάνιση της νόσου στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά μπορεί επίσης να αντανακλά διαφορές στην ηλικιακή κατανομή μεταξύ των πληθυσμών που μελετήθηκαν. Επιπρόσθετα, περιπτώσεις ήπιας PA μπορεί να είναι λιγότερο πιθανό να αναγνωρισθούν στις αναπτυσσόμενες χώρες, ανάλογα με την πρόσβαση στην ιατρική φροντίδα. Αυτό μπορεί να οδηγεί σε σχετική υποεκτίμηση της εμφάνισης της PA στις μελέτες που βασίζονται σε ιατρικά αρχεία. Η απουσία μελετών από άλλα μέρη του κόσμου όπως η Αφρική, η Ρωσία, μεγάλα μέρη της Ασίας, μπορεί επίσης να αντιπροσωπεύει έναν περιορισμό στη συγκεκριμένη μελέτη.

Όσον αφορά τις χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος μια μετα-ανάλυση, από τους Rudan et al. [321], το 2015 ανέδειξε διαφορά στα ποσοστά επιπολασμού της PA ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, αλλά και πάλι ήταν χαμηλότερα συγκριτικά με τις δημοσιεύσεις από ανεπτυγμένες χώρες: 0,40% (95% CI: 0,23-0,57%) στη Νοτιοανατολική Ασία, 0,37% (95% CI: 0,23-0,51%) στην Ανατολική Μεσόγειο, 0,62% (95% CI: 0,47-0,77%) σε Ευρωπαϊκές χώρες, 1,25% (95% CI: 0,64-1,86%) στην Αμερική και 0,42% (95% CI: 0,30-0,53%) σε περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού (γράφημα 2). Λόγω των περιορισμένων δεδομένων δεν ήταν δυνατή μια μετα-ανάλυση για την υποσαχάρια Αφρική.



Γράφημα 2. Μέση, ελάχιστη και μέγιστη παρατηρούμενη τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range) του επιπολασμού της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος σε έξι περιοχές του κόσμου με βάση δεδομένα από τον WHO [321].

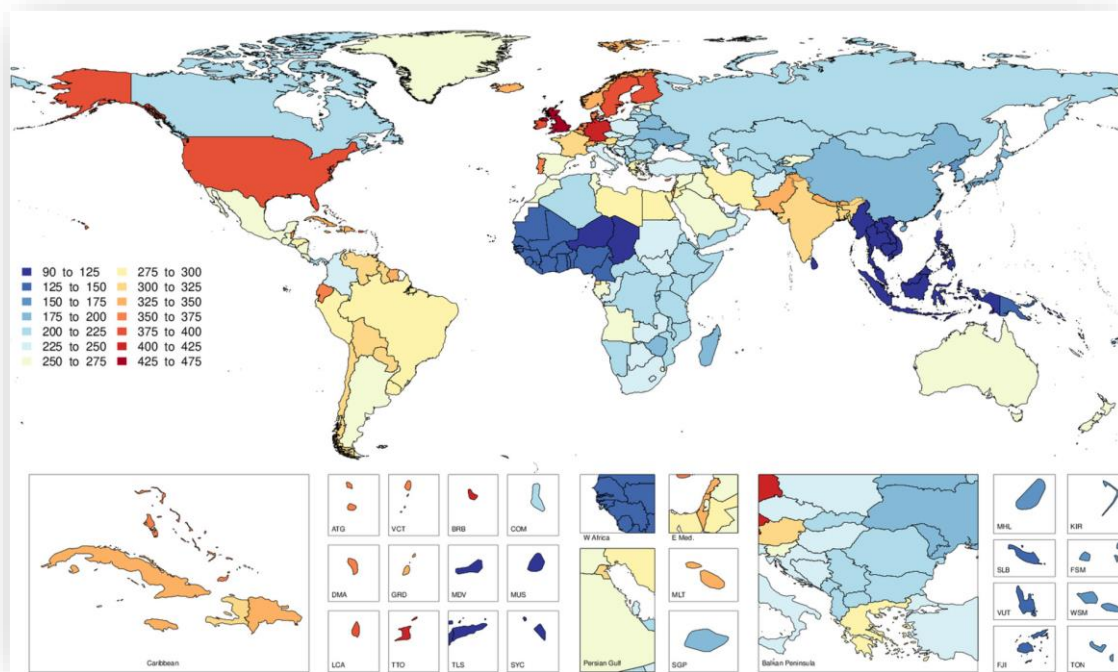
Ο επιπολασμός των ανδρών με RA στις χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος ήταν 0,16% (95% CI: 0,11-0,20%) συγκριτικά με τις γυναίκες 0,75% (95% CI: 0,60–0,90%) ($P < 0,0001$). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών (γράφημα 3) ($P = 0,353$).



Γράφημα 3. Διάγραμμα διασποράς (scatterplot) του ποσοστού επιπολασμού της PA σε έξι περιοχές του WHO με βάση την αστική ή αγροτική κατοικία των εξεταζόμενων [321].

Αυτές οι εκτιμήσεις επιπολασμού αντιπροσωπεύουν στις χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα 2,60 (95% CI: 1,85-3,34%) εκατομμύρια άνδρες και 12,21 (95% CI: 9,78–14,67%) εκατομμύρια γυναίκες με PA το 2000, ενώ το 2010 παρατηρείται αύξηση του αριθμού σε 3,16 (95% CI: 2,25–4,05 %) εκατομμύρια άνδρες και 14,87 (95% CI: 11,91–17,86%) εκατομμύρια γυναίκες με νόσο, αντίστοιχα. Όμως και η μελέτη αυτή είχε κάποιους σημαντικούς περιορισμούς: Πολλές χώρες (ιδιαίτερα στην Αφρική) δεν είχαν ούτε μια δημοσιευμένη επιδημιολογική μελέτη, ενώ οι περισσότερες από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αρκετά μικρές και πιθανά δεν είναι αντιπροσωπευτικές σε εθνικό επίπεδο. Ακόμη, η μελέτη αξιοποίησε δεδομένα σε ένα ευρύ διάστημα ετών από το 2000 έως το 2010 όπου ο υπολογιζόμενος επιπολασμός μπορεί να αλλάζει με την πάροδο του χρόνου υπό την επιρροή δημογραφικών αλλαγών.

Με βάση τη μελέτη της Διεθνούς Επιβάρυνσης από Ασθένειες (Global Burden of Diseases ή GBD) του 2017 οι Safiri et al. [322], προσδιόρισαν το βάρος της ΡΑ για 195 χώρες από το 1990 έως το 2017, μέσω μιας συστηματικής ανάλυσης δεδομένων και άλλων παραμέτρων της συχνότητας εμφάνισης της νόσου. Οι ερευνητές βρήκαν ότι σε παγκόσμιο επίπεδο υπήρχαν 19.965.115 (95% UI 17.990.489 έως 21.955.673) ασθενείς με ΡΑ, με ως προς την ηλικία προτυπωμένο δείκτη (age standardised rate) επιπολασμού 246,6 ανά 100.000 κατοίκους (95% UI 222,4 έως 270,8), το οποίο αυξήθηκε κατά 7,4 % (95% UI 5,3 έως 9,4) μεταξύ 1990 και 2017. Σε γεωγραφικό επίπεδο, ο προτυπωμένος ως προς την ηλικία δείκτης επιπολασμού ήταν υψηλότερος στις περιοχές με υψηλό εισόδημα της Βόρειας Αμερικής [377,6 (95% UI 356,4 έως 400,2)], στη Δυτική Ευρώπη [346,8 (95% UI 314,4 έως 378,3)] και την Καραϊβική [338,9 (95% UI 304,6 έως 374,1)]. Αντίθετα, η Νοτιοανατολική Ασία [100,9 (95% UI 89,9 έως 112,2)], η Ωκεανία [135,3 (95% UI 120,9 έως 150,8)] και η Δυτική Υποσαχάρια Αφρική [135,7 (95% UI 120,6 έως 151,6)] εμφάνισαν τις χαμηλότερες τιμές (εικόνα 5).



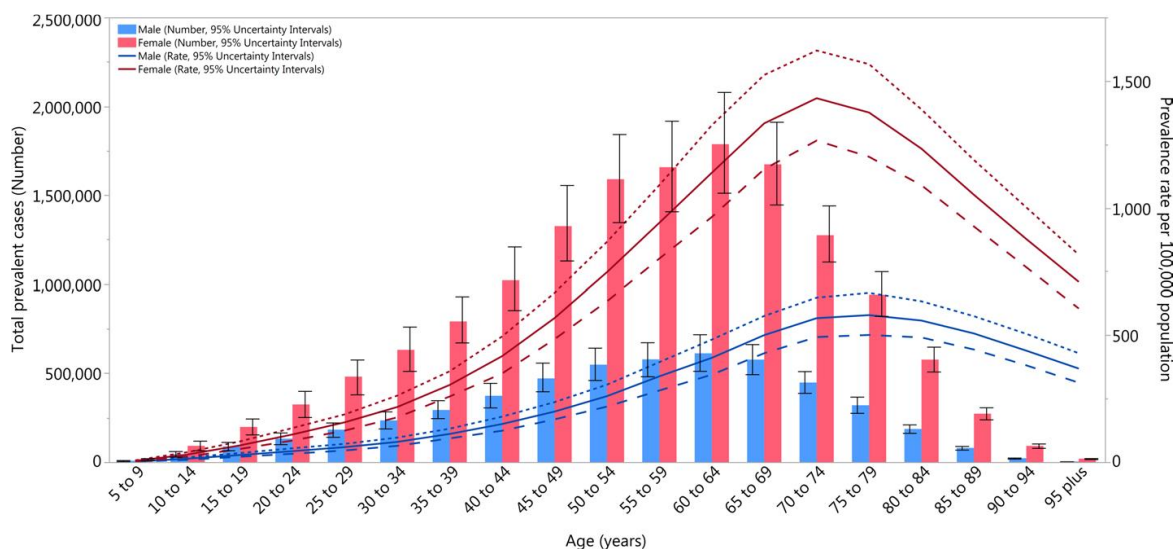
Εικόνα 5.Γεωγραφική εκτίμηση παγκοσμίως του προτυπωμένου ως προς την ηλικία δείκτη επιπολασμού ανά χώρα. [322]

(ATG, Antigua and Barbuda; BRB, Barbados; COM, Comoros; DMA, Dominica; FJI, Fiji; FSM, Federated states of Micronesia; GRD, Grenada; KIR, Kiribati; LCA, Saint Lucia; MDV, Maldives; MHL, Marshall Islands; MLT, Malta; MUS, Mauritius; SGP, Singapore; SLB, Solomon Islands; SYC, Seychelles; TLS, Timor-Leste; TON, Tonga; TTO, Trinidad and Tobago; VCT, Saint Vincent and the Grenadines; VUT, Vanuatu; WSM, Samoa)

Αυτή η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι η ποσοστιαία μεταβολή στην εκτίμηση του κατ' ηλικία προτυπωμένου δείκτη επιπολασμού κατά την περίοδο 1990-2017 δεν ήταν παρόμοια στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές: Η Ανατολική Ασία [25% (95% UI 22 έως 29)], περιοχές με υψηλό εισόδημα στη Βόρεια Αμερική [19% (95% UI 14 έως 25)] και περιοχές της Δυτικής Υποσαχάριας Αφρικής [14% (95% UI 11 έως 17)] έδειξαν τις πιο σημαντικά αυξανόμενες τάσεις, ενώ η Νότια υποσαχάρια Αφρική [-12% (95% UI -15 έως -8)], περιοχές υψηλού εισοδήματος στην Ασία [-7% (95% UI -10 έως -4)] και η Ανατολική Υποσαχάρια Αφρική [-5% (95% UI -8 έως -2)] παρουσίασαν σημαντικά φθίνουσες τάσεις. Ο αριθμός των περιστατικών διπλασιάστηκαν από το 1990 [10.226.042 (95% UI 9.320.195 σε 11.179.199)] έως το 2017 [19.965.114 (95% UI 17.990.489 έως 21.955.673)] αλλά η συμμετοχή των διαφόρων περιοχών ήταν διαφορετική.

Σε εθνικό επίπεδο η εκτίμηση του προτυπωμένου ως προς την ηλικία επιπολασμού της ΡΑ κυμαινόταν από 91 έως 471 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Το Ηνωμένο Βασίλειο [471,8 (95% UI 428,9 έως 514,9)], τα Τρινιδάδ και Τομπάγκο [404,4 (95% UI 362,6 έως 446,6)] και τα Μπαρμπάντος [402,6 (95% UI 361,1 έως 445,3)] είχαν τα τρία υψηλότερα ποσοστά το 2017, ενώ η Ινδονησία [91,1 (95% UI 81,1 έως 101,8)], η Timor-Leste [91,4 (95% UI 81,5 έως 102,4)] και η Σρι Λάνκα [97,2 (95% UI 85,9 έως 109,6)] παρουσίασαν τα χαμηλότερα ποσοστά. Η ποσοστιαία μεταβολή στα ποσοστά του προτυπωμένου ως προς την ηλικία επιπολασμού από το 1990 έως το 2017 διέφερε σημαντικά μεταξύ των χωρών, με τον Καναδά [54,7% (95% UI 49,2 έως 59,7)], την Παραγουάη [41,8% (95% UI 35,0 έως 48,6)] και τη Γουατεμάλα [37,0 % (95% UI 30,9 έως 43,9)] να έχουν τις μεγαλύτερες αυξήσεις. Αντίθετα, η Νότια Αφρική [-16,6% (95% UI -20,3 έως -13,0)], η Σουηδία [-15,7% (95% UI -19,9 έως -11,4)] και το Μπουρούντι [-15,6% (95% UI -19,5 έως - 11.1)] παρουσίασαν φθίνουσες τάσεις.

Όσον αφορά την κατανομή της νόσου στα δυο φύλα, σε παγκόσμιο επίπεδο οι ερευνητές βρήκαν ότι ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στις γυναίκες και αυξήθηκε με την ηλικία, παρουσιάζοντας μέγιστες τιμές στις ηλικιακές ομάδες 70-74 και 75-79 μεταξύ των γυναικών και των ανδρών, αντίστοιχα το 2017. Ο απόλυτος αριθμός των διαγνωσμένων περιστατικών παρουσίαζε αύξηση με την ηλικία, με κορύφωση στην ηλικιακή ομάδα 60-64 για τους άνδρες και τις γυναίκες, ενώ μετά από αυτήν την ηλικία, η τάση μειώθηκε (γράφημα 4).



Γράφημα 4. Συνολικός αριθμός διαγνωσμένων και ποσοστό επιπολασμού της PA ανά 100.000 πληθυσμούς ανά ηλικία και φύλο το 2017. Οι διάστικτες και διακεκομμένες γραμμές δείχνουν τα 95% άνω και κάτω διαστήματα αβεβαιότητας, αντίστοιχα [322].

Τέλος, οι Almutairi, et al. [323], το 2020 προσδιόρισαν τον παγκόσμιο επιπολασμό της PA βασιζόμενοι σε μελέτες πληθυσμού από το 1980 έως και το 2019. Οι ερευνητές προσδιόρισαν ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου ήταν 0,46% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] 0,39-0,54, $I^2 = 99,9\%$) με διάστημα πρόβλεψης 95% (0,06-1,27). Ο σημειακός επιπολασμός της νόσου ήταν 0,45% (95% CI 0,38-0,53%) μεταξύ 1986 και 2014, ενώ ο συνοπτικός επιπολασμός περιόδου (pooled period prevalence) ήταν 0,46% (95% CI 0,36% και 0,57%) από το 1955 έως το 2015. Ο υψηλότερος συνοπτικός επιπολασμός (0,69%, 95% CI 0,47-0,95) προήλθε από μελέτες συνδεδεμένες με πηγές δεδομένων. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο μετα-παλινδρόμησης που εξήγησε το 92,44% της ετερογένειας της μελέτης, τρεις μεταβλητές βρέθηκαν να σχετίζονται με την ετερογένεια: το έτος δημοσίευσης ($P = 0,001$), το μέγεθος δείγματος ($P < 0,001$) και ο κίνδυνος μεροληψίας ($P < 0,001$) (πίνακας 6).

Covariate analysis	Meta-regression coefficient	Meta-regression coefficient 95% CI	Coefficient <i>P</i> value	Explained heterogeneity <i>R</i> ² (%)
Multivariable model			<0.0001	92.44
Publication year	- 0.0006	-0.0010 to -0.0002	0.0015	
Sample size	0.0000	0.0000-0.0000	0.0008	
Prevalence methods	-	-	-	
Point-prevalence method ^a	-	-	-	
Period-prevalence method	0.0043	-0.00016-0.0102	0.1566	
Sampling methodology				
Population database studies ^a	-	-	-	
Sampled population studies	0.0073	-0.0082-0.0229	0.3557	
Geographical location				
Africa ^a	-	-	-	
Asia	-0.0180	-0.0415-0.0055	0.1341	
Europe	-0.0068	-0.0329-0.0193	0.6103	
North America	0.0091	-0.0168-0.0350	0.4900	
South America	-0.0248	-0.0531-0.0034	0.0852	
RA classification criteria				
ARA criteria 1956 ^a	-	-	-	
Rome criteria 1961	-0.0105	-0.0403-0.0194	0.4922	
Revised ARA criteria 1987	0.0028	-0.0147-0.0202	0.7552	
Modified ARA criteria 1987	-0.0062	-0.0254-0.0129	0.5225	
Clinical diagnosis by a doctor	0.0072	-0.0104-0.0247	0.4228	
Data sources				
Registry data ^a	-	-	-	
Linked data	-0.0003	-0.0153-0.0148	0.9722	
Admin data	-0.0076	-0.0200-0.0049	0.2318	
Population-based survey	-0.0017	-0.0154-0.0120	0.8064	
Geographic settings				
Mixed ^a	-	-	-	
Rural	-0.0043	-0.0146-0.0060	0.4162	
Urban	-0.0046	-0.0111-0.0019	0.1665	
Country income levels				
High income ^a	-	-	-	
Upper middle-income	0.0048	-0.0054-0.0149	0.3582	
Lower middle-income	-0.0052	-0.0181-0.0076	0.4240	
Low income	0.0037	-0.0299-0.0374	0.8274	
Risk bias assessment				
Moderate risk ^a	-	-	-	
Low risk	0.0397	0.0259-0.0535	<0.0001	

RA rheumatoid arthritis, CI confidence interval
*R*², regression goodness of fit index, % of explained (by covariate) heterogeneity on total heterogeneity
^aReference category

Πίνακας 6 Πολυπαραγοντικό μοντέλο μετα-παλινδρόμησης για τον επιπολασμό της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας [323].

6.5 Επίπτωση της PA

6.5.1 Γενικές παρατηρήσεις

Σε αντίθεση με τον επιπολασμό, έχουν πραγματοποιηθεί λίγες μελέτες επίπτωσης με βάση την κοινότητα. Οι μελέτες αυτές απαιτούν παρατεταμένες περιόδους παρακολούθησης ενός πληθυσμού και δεδομένης της σπανιότητας της PA, είναι δύσκολο να ολοκληρωθούν [300]. Ακόμη και μελέτες που βασίζονται στην αναφορά σε νοσοκομεία ή κλινικές είναι λίγες επειδή απαιτούν μια προοπτική προσέγγιση ή αναδρομική προσέγγιση με τη χρήση αρχείων ασθενών και λίγες πηγές στον κόσμο μπορούν να παρέχουν επαρκή δεδομένα [324,325].

Οι δημοσιευμένες μελέτες επίπτωσης της PA έχουν χρησιμοποιήσει μία από τρεις γενικές προσεγγίσεις: επαναλαμβανόμενες έρευνες, αναδρομική ανασκόπηση αρχείων, ή προοπτική καταγραφή (prospective notification). Κάθε προσέγγιση έχει τα πλεονεκτήματα, τις δυσκολίες και τους περιορισμούς της. Οι επαναλαμβανόμενες έρευνες απαιτούν τεκμηρίωση των περιπτώσεων που προκύπτουν μεταξύ δύο ερευνών μιας κοινότητας. Αυτή η προσέγγιση πλεονεκτεί στο ότι προσφέρει την πληρέστερη κάλυψη του πληθυσμού και παρουσιάζει τα λιγότερα προβλήματα στην εφαρμογή συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων. Ωστόσο, είναι δαπανηρή και δύσκολη οργανωτικά, και μπορεί να χάσει περιπτώσεις που εμφανίζονται μεταξύ των ερευνών εάν οι ασθενείς αναρρώσουν, πεθάνουν ή εγκαταλείψουν την περιοχή μελέτης πριν από τη δεύτερη έρευνα [326]. Η αναδρομική ανασκόπηση αρχείων περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της επίπτωσης από την εξέταση των ιατρικών φακέλων ασθενών που περιθάλπονται σε ειδικές κλινικές οι οποίες λειτουργούν ως κέντρα αναφοράς για το συγκεκριμένο νόσημα στον πληθυσμό. Όταν η διατήρηση των αρχείων είναι αυστηρή και τακτική σε μια συγκεκριμένη κλινική, αυτή η προσέγγιση είναι η ευκολότερη και λιγότερο δαπανηρή. Όμως, παραμένει το πρόβλημα της διάγνωσης με σαφή διαγνωστικά κριτήρια και η πιθανότητα να μην καταγράφονται ασθενείς που είναι μέλη του πληθυσμού αλλά δεν περιθάλπονται στην επιλεγμένη κλινική. Η προοπτική καταγραφή εξαρτάται από τον εντοπισμό και τη γνωστοποίηση νέων περιπτώσεων από γιατρούς του πληθυσμού αναφοράς. Οι δυσκολίες εφαρμογής συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων μπορούν να ξεπεραστούν εάν όλες οι γνωστοποιημένες περιπτώσεις επανεκτιμηθούν από τον ίδιο παρατηρητή. Οι κύριες δυσκολίες με αυτή την προσέγγιση είναι η συμμετοχή όλων

των πιθανών γιατρών που εξυπηρετούν τον πληθυσμό της περιοχής μελέτης και η διασφάλιση της συνεχούς συνεργασίας τους. Ακόμη, υπάρχει ο περιορισμός από την έλλειψη σημαντικού ποσοστού ασθενών με ΡΑ στον πληθυσμό που δεν συμβουλεύονται κάποιο γιατρό, που αντιστοιχεί περίπου σε 25% με βάση τα ευρήματα μια μελέτης [327]. Αυτά τα μεθοδολογικά ζητήματα ίσως εξηγούν εν μέρει τη μεταβλητότητα των ποσοστών επίπτωσης των μελετών που χρησιμοποιούν διαφορετικές προσεγγίσεις [305].

6.5.2 Παγκόσμια επίπτωση και χρονική μεταβλητότητα

Τα τελευταία χρόνια μια σειρά επιδημιολογικών μελετών καταδεικνύουν μια χρονική μεταβλητότητα της ΡΑ σε παγκόσμιο επίπεδο με διαφορετικές τάσεις ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Έτσι, έχει προταθεί ότι η επίπτωση της νόσου αρχικά παρουσίαζε αύξηση στα τέλη της δεκαετίας του 1960 και έκτοτε μειώνεται σε κάποιους πληθυσμούς [326]. Αυτή η μεταβολή έχει καταγραφεί στην βιβλιογραφία ήδη από τις αρχές του 1990, με αναφορές για τους λευκούς πληθυσμούς στην Ευρώπη [328] και τις Ηνωμένες Πολιτείες [324,329], καθώς και τους ιθαγενείς Ινδιάνους Pima στην Αμερική [330]. Αντίθετα, την ίδια εποχή η επίπτωση της νόσου παρουσίαζε αύξηση στην Αφρική [12]. Η μείωση της επίπτωσης στους λευκούς παρατηρήθηκε ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών [324], ενώ η υπόθεση της πτωτικής εμφάνισης της νόσου υποστηρίχθηκε από την ταυτόχρονη μείωση του επιπολασμού της κλινικής νόσου, αλλά και του ποσοστού παρουσίας θετικού ρευματοειδούς παράγοντα στους νέους ασθενείς με ΡΑ [331].

Το 2000 μια μελέτη από τη Φινλανδία διαπίστωσε μείωση κατά 14% στη επίπτωση της ΡΑ την περίοδο 1990–95 σε σύγκριση με το διάστημα 1975–90 [332]. Υπήρξε μείωση 40% στη επίπτωση της RF-αρνητική ΡΑ το 1990 συγκριτικά με το 1980 και το 1985. Η συνολική επίπτωση ήταν 34/100.000 πληθυσμού. Μια άλλη μελέτη από την ίδια κοόρτη έδειξε μείωση της συχνότητας της RF-θετικής ΡΑ, με συνολική επίπτωση 30/100.000 πληθυσμό [333]. Στην κοόρτη από την περιοχή του Ρότσεστερ, η συχνότητα της ΡΑ μειώθηκε από 61,2 / 100.000 πληθυσμό το 1955-64 σε 32,7 / 100.000 πληθυσμό το 1985–94 [334]. Μια ιαπωνική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην πόλη Kamitonda έδειξε επίσης μείωση μεταξύ 1965 και 1996 τόσο στη συνολική επίπτωση σε άνδρες όσο και στις γυναίκες συνοπτικά, αλλά και στην προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση στις γυναίκες [335] (πίνακας 7).

Συνολική κοόρτη (άνδρες και γυναίκες)	1965–1975	1975–1985	1985–1996	trend
Ανθρωπο-έτη σε κίνδυνο	22.591	22.832	32.268	
Αριθμός νέων περιστατικών	81	5	3	
Αδρή επίπτωση / 1000 ανθρωπο-έτη	0.35	0.22	0.09	
Προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση / 1000 ανθρωπο-έτη (95%CI)	0.39 (0.12–0.66)	0.24 (0.03–0.46)	0.08 (0–0.17)	P <0.025

Πίνακας 7. Μεταβολή της επίπτωσης της PA στην πόλη Kamitonda της Ιαπωνίας, μεταξύ 1965 και 1996 [335].

Μια μελέτη στην κοόρτη των Ινδιάνων ιθαγενών Pima κατά τον χρονικό διάστημα 1965 έως το 1990 υπολόγισε ότι παρατηρείται μείωση κατά 57% στην προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση της PA μεταξύ των γυναικών, μετά την προσαρμογή στην από του στόματος αντισύλληψη, τη χρήση οιστρογόνων και το ιστορικό εγκυμοσύνης [330] (Πίνακας 8).

	1966–1973			1974–1982			1983–1990			P value
	Νέα περιστατικά	Ανθρωπο-έτη σε κίνδυνο	Νέα περιστατικά /1000 ανθρωποέτη	Νέα περιστατικά	Ανθρωπο-έτη σε κίνδυνο	Νέα περιστατικά /1000 ανθρωποέτη	Νέα περιστατικά	Ανθρωπο-έτη σε κίνδυνο	Νέα περιστατικά /1000 ανθρωποέτη	
Προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση στους άνδρες	10	1691	5.9 (2.2–9.7)	7	1729	4.6 (1.2–8.0)	3	1393	2.7 (0–6.2)	0.225
Προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση στις γυναίκες	27	2563	11.5 (7.0–15.9)	23	3174	7.5 (4.2–10.9)	15	3011	4.9 (2.2–7.6)	0.017
Προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση και για τα δύο φύλα	37		8.9 (5.9–11.9)	30		6.2 (3.8–8.6)	18		4.9 (2.2–7.6)	0.007

Πίνακας 8. Επίπτωση PA στη φυλή Pima ιθαγενών της Αμερικής [330].

Ωστόσο, τάση στη μείωση της επίπτωσης της νόσου δεν παρατηρήθηκε σε όλες τις μελέτες. Σε ορισμένες από αυτές η επίπτωση ήταν σταθερή ή αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, σε μια νορβηγική κοόρτη η επίπτωση της PA παρέμεινε αμετάβλητη για 5-10 χρόνια [336]. Στη Σουηδία, η συνολική επίπτωση της νόσου το διάστημα 2006–8 ήταν υψηλή, με 41 / 100.000 πληθυσμό (56 στις γυναίκες και 25 στους άνδρες), και σταθερή,

παρά τη σημαντική ετερογένεια στην κλινική παρουσίαση [337]. Μια παρόμοια υψηλή επίπτωση βρέθηκε σε μια άλλη μελέτη από τη Σουηδία που επικεντρώθηκε σε ασθενείς με PA που διαγνώστηκαν το 2008 και ήταν ηλικίας άνω των 20 ετών [338].

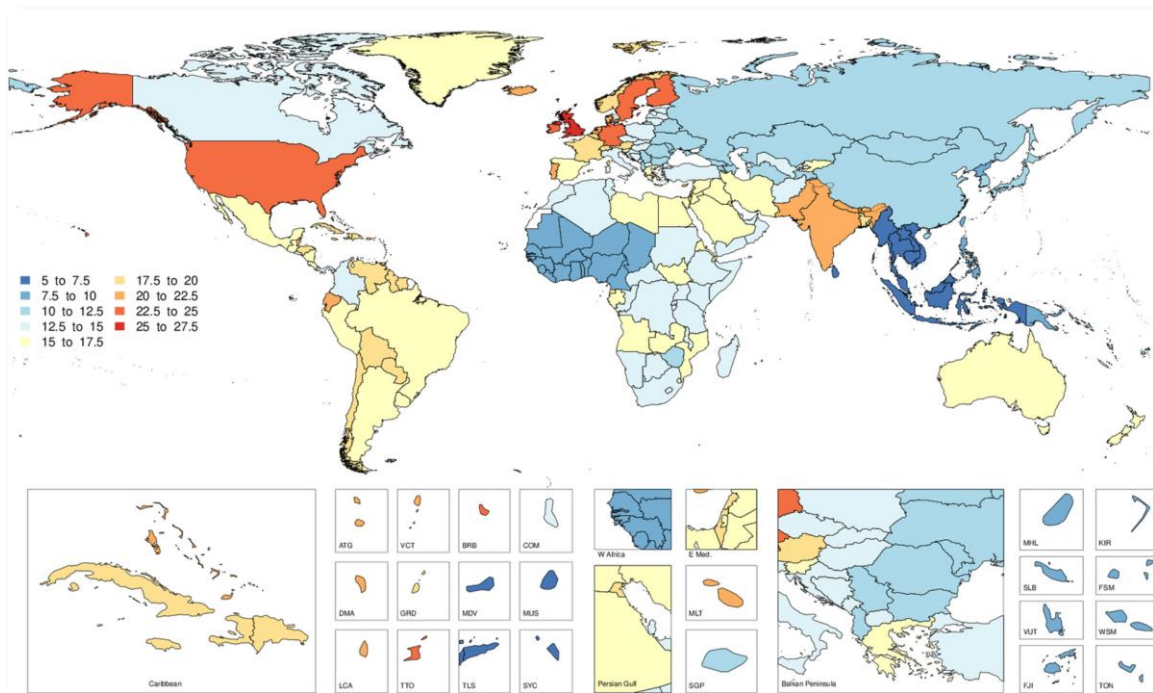
Η αύξηση της επίπτωσης της PA με την πάροδο του χρόνου προτείνεται από ακόμη δύο πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις. Στη μια από αυτές, από τη Mayo Clinic στο Ρότσεστερ των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, κατά το χρονικό διάστημα από το 1995 έως και το 2007, φάνηκε ότι η επίπτωση της νόσου αυξήθηκε στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες [325]. Στην άλλη μελέτη πληθυσμού από τη Δανία, η επίπτωση της PA αυξήθηκε από 45/100.000 πληθυσμού το 1995 σε 78/100.000 πληθυσμού το 2001 [339]. Η προτυπωμένη ως προς την ηλικία και το φύλο επίπτωση της νόσου αυξήθηκε τόσο σε μια παλαιότερη μελέτη μεταξύ 1970-1982 στην Αγγλία, όσο και στην μελέτη των Myasoedova et al., από 0,62% (95% CI, 0,55-0,69) το 1995 σε 0,72% (95% CI, 0,66-0,77) το 2005 [325,328]. Επιπλέον, μεταξύ 1990 και 2013 η παγκόσμια επίπτωση της PA αυξήθηκε κατά 57% (95% CI, 54.7-59.1). Ωστόσο, αυτή η τάση οφείλεται κατά κύριο λόγο στη γήρανση του πληθυσμού, καθώς ο προτυπωμένος ως προς την ηλικία επιπολασμός μειώθηκε κατά 5,1%. Αυτό το σημείο μπορεί να εξηγήσει και την αύξηση κατά 56,8% του χρόνου ζωής με αναπηρία κατά την ίδια περίοδο [340].

Τέλος με βάση τη μελέτη GBD του 2017 οι Safiri et al. [322], προσδιόρισαν ότι η PA ήταν υπεύθυνη για 1.204.599 (95% UI 1.071.090 με 1.331.694) νέες περιπτώσεις νόσου παγκοσμίως, με προτυπωμένο ως προς την ηλικία δείκτη επίπτωσης 14,9 (95% UI 13,3 έως 16,4) και αύξηση 8,2% (95% UI 5,9 έως 10,5) μεταξύ του 1990 και του 2017. Σε γεωγραφικό επίπεδο σύμφωνα με αυτή την μελέτη η προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση το 2017 ήταν υψηλότερη στις περιοχές της Βόρειας Αμερικής με υψηλό εισόδημα [22,5 (95% UI 20,9 έως 24,1)], στη Νότια Ασία [20,7 (95% UI 18,4 έως 22,9)] και τη Δυτική Ευρώπη [20,4 (95% UI 18,3 έως 22,4)] σε αντίθεση με τη Νοτιοανατολική Ασία [6,2 (95% UI 5,5 έως 6,9)], τη Ωκεανία [7,9 (95% UI 7,0 έως 8,9)] και τη Δυτική Υποσαχάρια Αφρική [8,5 (95% UI 7,5 έως 9,5)] που παρουσίαζαν τις χαμηλότερες τιμές.

Ο αριθμός των νέων περιστατικών βρέθηκε να έχει διπλασιαστεί από το 1990 [650.269 (95% UI 589.738 έως 711.375)] μέχρι το 2017 [1.204.599 (95% UI 1.071.089 έως 1.331.694)] με διαφορετική συμβολή των περιοχών. Έτσι μεταξύ 1990 και 2017 η Ανατολική Ασία [26%

(95% UI 23 έως 30)], οι περιοχές υψηλού εισοδήματος στη Βόρεια Αμερική [22% (95% UI 18 έως 28)], τη Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή [13% (95% UI 10 έως 15)] παρουσίασαν τις πιο σημαντικά στατιστικά αυξανόμενες τάσεις στην προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση, ενώ στατιστικά σημαντική φθίνουσα τάση βρέθηκε στη Νότια Υποσαχάρια Αφρική [-11% (95% UI -14 έως -8)], στις υψηλού εισοδήματος περιοχές της Ασίας [-10% (95% UI -14 έως -7)] και την Ανατολική υποσαχάρια Αφρική [-9% (95% UI -12 έως -6)].

Σε εθνικό επίπεδο η προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση κυμαίνονταν από 5,6 έως 27,5 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό το 2017. Το Ηνωμένο Βασίλειο [27,5 (95% UI 24,7 έως 30,0)], η Ιρλανδία [23,7 (95% UI 21,0 έως 26,4)] και η Σουηδία [23,4 (95% UI 21,0 έως 25,8)] παρουσίασαν τις υψηλότερες τιμές, ενώ η Ινδονησία [5,6 (95% UI 4,9 έως 6,3)], το Τιμόρ-Λέστε [5,7 (95% UI 5,1 έως 6,4)] και η Σρι Λάνκα [5,9 (95% UI 5,2 έως 6,7)] είχαν τις χαμηλότερες (εικόνα 6).



Εικόνα 6. Προτυπωμένη ως προς την ηλικία επίπτωση παγκοσμίως της PA ανά 100.000 πληθυσμού το 2017, ανά χώρα [322].

(ATG, Antigua and Barbuda; BRB, Barbados; COM, Comoros; DMA, Dominica; FJI, Fiji; FSM, Federated states of Micronesia; GRD, Grenada; KIR, Kiribati; LCA, Saint Lucia; MDV, Maldives; MHL, Marshall Islands; MLT, Malta; MUS, Mauritius; SGP, Singapore; SLB, Solomon Islands; SYC, Seychelles; TLS, Timor-Leste; TON, Tonga; TTO, Trinidad and Tobago; VCT, Saint Vincent and the Grenadines; VUT, Vanuatu; WSM, Samoa)

Τέλος η μεταβολή της προτυπωμένης ως προς την ηλικία επίπτωσης (από το 1990 έως το 2017) παρουσίαζε διαφορά μεταξύ των χωρών. Οι μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν στον Καναδά [48,2% (95% UI 41,5 έως 55,1)], την Παραγουάη [43,6% (95% UI 36,6 έως 50,7)] και τη Γουατεμάλα [36,8% (95% UI 30,4 έως 44,3)], ενώ οι μεγαλύτερες μειώσεις κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου εντοπίστηκαν στο Μπουρούντι [-17,0% (95% UI -21,1 έως -12,5)], την Αιθιοπία [-16,6% (95% UI -20,1 έως -13,6)] και τη Σουηδία [-16,2% (95 % UI -20.3 έως -11.9)].

6.6 Αλλαγές στη σοβαρότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Ένα άλλο ζήτημα που αντιμετωπίζεται συχνά στη βιβλιογραφία είναι εάν η σοβαρότητα της ΡΑ έχει αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Διαφορετικά κριτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της σοβαρότητας, όπως η δραστηριότητα της ασθένειας, η παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, ο βαθμός προσβολής των αρθρώσεων και η θνησιμότητα.

6.6.1 Δραστηριότητα ασθένειας

Σε μια μελέτη ασθενών που μετείχαν στο registry του Norfolk Arthritis στο Ηνωμένο Βασίλειο σε μια περίοδο 20 ετών από το 1990 έως το 2008 φάνηκε μείωση στην τιμή του DAS28 με την πάροδο του χρόνου, υποδηλώνοντας μείωση στην σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξη [341]. Παρόμοια τάση φάνηκε σε μικρής περιόδου μελέτες κοόρτης και μελέτες με σειρές περιστατικών ασθενών μεταξύ 1985 και 2005 [342], με χαμηλότερες τιμές στο DAS28 στις πιο πρόσφατες. Αυτό το εύρημα αποδόθηκε στην πρώιμη διάγνωση της νόσου. Στην κοόρτη Nijmegen, οι τιμές DAS28 τα πρώτα 5 χρόνια της νόσου ήταν χαμηλότερες στις πιο πρόσφατες αναφορές. Ταυτόχρονα, οι στρατηγικές θεραπείας έχουν γίνει πιο επιθετικές, με την ευρύτερη χρήση των DMARDs και των γλυκοκορτικοειδών. Μια παρόμοια τάση αποδείχθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη από την Νορβηγία [343]. Στη μελέτη αυτή μεταξύ εξωτερικών ασθενών με 10έτη παρακολούθηση, η αναλογία των ασθενών σε ύφεση που καθορίστηκαν με βάση τα κριτήρια DAS28, CDAI, SDAI και Boolean αυξήθηκε από 21,3 / 8,1 / 5,8 / 3,8% το 2004 σε 55,5 / 31,7 / 31,8 / 17,7% το 2013, αντίστοιχα. Ομοίως, το ποσοστό των ασθενών με χαμηλή δραστηριότητα νόσου σύμφωνα με τα

DAS28, CDAI και SDAI αυξήθηκε από 16,0 / 34,0 / 34,9% το 2004 σε 17,8 / 50,4 / 50,8 το 2013, αντίστοιχα. Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις βελτιώθηκαν κατά τη διάρκεια ολόκληρης της δεκαετίας, αλλά όχι τα τελευταία 4 χρόνια της περιόδου μελέτης (2010-2013). Επίσης σταθερές τα τελευταία 4 χρόνια ήταν τα ποσοστά ασθενών που έλαβαν sDMARDs (περίπου 60%) και bDMARDs (περίπου 30%). Αντιθέτως, τα τελευταία 4 χρόνια, τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν πρεδνιζολόνη μειώθηκε από 61% σε 54%.

6.6.2 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Στη Μινεσότα, στη διάρκεια 46 ετών από το 1955 έως το 2000, η επίπτωση εξωαρθρικών εκδηλώσεων δεν παρουσίασε σημαντική αλλαγή [344]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε έναν σταθερό καλά καθορισμένο πληθυσμό που παρακολουθήθηκε για 15 χρόνια (1988–2002), η συχνότητα εμφάνισης συστηματικής ρευματοειδούς αγγειίτιδας μειώθηκε από 11,6 / 10⁶ (95% CI, 7,4–17,0) το 1988–1992 σε 3,6 / 10⁶ (95% CI, 1.6-7.1) κατά το διάστημα 1998–2002 [345]. Σε μια μελέτη που έγινε στην Καλιφόρνια καταγράφηκε μείωση των εισαγωγών για ρευματοειδή αγγειίτιδα, ή σπληνεκτομή για τη θεραπεία του συνδρόμου Felty μεταξύ 1983 και 2001. Τέλος, στο διάστημα ανάμεσα στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και της δεκαετίας του 1990 στη Φινλανδία, η αύξηση της θεραπείας συσχετίστηκε με μείωση του αριθμού ασθενών που χρειάζονται αιμοκάθαρση για νεφρική ανεπάρκεια λόγω αμυλοείδωσης [346].

6.6.3 Καταστροφή των αρθρώσεων

Η καταστροφή στις αρθρώσεις που προκαλείται στη RA μπορεί να εκτιμηθεί με μελέτες απεικόνισης. Αρκετές δημοσιεύσεις δείχνουν μείωση της σοβαρότητας στην καταστροφή των αρθρώσεων με την πάροδο του χρόνου. Μια μελέτη από τη Φινλανδία εξέτασε τρεις ξεχωριστές ομάδες ασθενών με πρώιμη RA κατά τα χρονικά διαστήματα 1983–5, 1988–9 και 1995–6 [347]. Οι ασθενείς σε κάθε ομάδα παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια. Η ακτινογραφική εξέλιξη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν λιγότερο έντονη στις πιο πρόσφατες ομάδες. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών με διαβρώσεις στις αρθρώσεις ήταν παρόμοιο. Σε μια συγχρονική μελέτη, η κατάσταση της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των ραδιογραφικών ευρημάτων, ήταν καλύτερη το 2000 από το 1985 [348].

Επιπλέον, ο βαθμός καταστροφής των αρθρώσεων αντικατοπτρίζεται και από την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και υποστήριξη από κοινωνικές υπηρεσίες λόγω της αναπηρίας στην εργασία. Η ανάγκη για χειρουργική επέμβαση στις αρθρώσεις αυξάνεται με τη σοβαρότητα της νόσου [349]. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης στις αρθρώσεις σε ασθενείς με PA. Στην κοόρτη του Ρότσεστερ, ο κίνδυνος χειρουργικής επέμβασης στις αρθρώσεις μειώθηκε κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας παρακολούθησης (1985-1994) σε σύγκριση με τις προηγούμενες δεκαετίες [350]. Μια μεγάλη μελέτη που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι τα ποσοστά χειρουργικής επέμβασης στα χέρια και τα πόδια μειώθηκαν σταθερά από το 1986 έως το 2011 σε ασθενείς με PA [351]. Η 10ετής αθροιστική επίπτωση μειώθηκε για τις μεσαίες, αλλά όχι για τις μείζονες ή τις ελάσσονες, ορθοπεδικές παρεμβάσεις. Τέλος, σύμφωνα με μια συγχρονική μελέτη ασθενών με PA στην Καλιφόρνια το χρονικό διάστημα 1983–2007, οι χειρουργικές επεμβάσεις κορυφώθηκαν τη δεκαετία του 1990 και στη συνέχεια μειώθηκαν [352].

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε η εργασιακή αναπηρία είναι ένας δείκτης σοβαρότητας της νόσου. Η χαμηλή δραστηριότητα νόσου και η διακοπή της ακτινολογικής εξέλιξης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους σχετίζονται με την απουσία εργασιακής αναπηρίας για τα επόμενα 15 χρόνια [353]. Μια μελέτη από το εθνικό μητρώο της Φινλανδίας έδειξε ότι η αναπηρία που σχετίζεται με τη PA έχει μειωθεί από το 2000 έως το 2007 ($P < 0,001$) [354]. Σε μια διαχρονική μελέτη ασθενών από την Καλιφόρνια με έναρξη νόσου μεταξύ 1977 και 1998, η μέση αναπηρία μειώθηκε κατά περίπου 2–3% ανά έτος έναρξης της νόσου [355]. Συνολικά κατά τη διάρκεια των 20 ετών, η μέση αναπηρία μειώθηκε κατά περίπου 40%. Στη Νορβηγία κατά το χρονικό διάστημα 1968-1997 παρατηρήθηκε μείωση της σύνταξης λόγω αναπηρίας από PA [356]. Παρόμοιες τάσεις έχουν παρατηρηθεί στην κοόρτη ESPOIR [357].

6.6.4 Θνησιμότητα

Οι δημοσιευμένες μελέτες ασθενών με PA δείχνουν αυξημένη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Σε μια προοπτική 10ετή μελέτη, ο προτυποποιημένος λόγος θνησιμότητας (standardized mortality ratio ή SMR) ήταν 1,3 [358]. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς που ήταν υπό παρακολούθηση στο Ρότσεστερ για τέσσερις

δεκαετίες ξεκινώντας το 1965 δεν έδειξε καμία αλλαγή στην θνησιμότητα που σχετίζεται με τη νόσο [359]. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση δεδομένων από τα τελευταία 50 χρόνια έδειξε μείωση της θνησιμότητας, η οποία παρέμεινε ωστόσο υψηλότερη από ό, τι στον γενικό πληθυσμό [360]. Ο μέσος δείκτης θνησιμότητας (mean incidence mortality rate) ήταν 2,7 / 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης (95% CI, 2,2–3,3) και μειώθηκε κατά 2,3% ανά έτος [95% CI, 2,1-2,6]. Ωστόσο, ο SMR ήταν 1,47 (95% CI, 1,19-1,83) και δεν έδειξε καμία μείωση με την πάροδο του χρόνου όταν αναλύθηκε με μετα-παλινδρόμηση.

Τα αποτελέσματα των πιο πρόσφατων μελετών είναι κάπως αντικρουόμενα. Μια ανάλυση του 2015 μιας βάσεως δεδομένων ασφάλειας υγείας στη Βρετανική Κολούμπια συνέκρινε δύο χρονικές περιόδους, 1996-2000 και 2001–2006 [361]. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη νόσο: ο κίνδυνος θανάτου ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με PA από ό, τι στους μάρτυρες το διάστημα 1996-2000 (λόγος επιπτώσεων (hazard ratio ή HR) 1,55; 95% CI, 1,43-1,68)) αλλά όχι την περίοδο 2001-2006 (HR, 0,98; 95% CI, 0,90-1,60). Η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και η θνησιμότητα από συγκεκριμένες ασθένειες ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με PA από ό, τι στους μάρτυρες, κατά την πρώτη περίοδο και όχι κατά την πιο πρόσφατη. Σε μοντέλα πρόβλεψης θνησιμότητας προσαρμοσμένα για την ηλικία, οι τιμές ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με PA έναντι των μαρτύρων, για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, από καρδιαγγειακές παθήσεις και καρκίνο, αλλά όχι από λοίμωξη. Στις κοόρτες ασθενών που ήταν υπό παρακολούθηση στην κλινική Mayo, η θνησιμότητα μειώθηκε μεταξύ 1980 και 2007, ενώ η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου μειώθηκε στα ίδια ποσοστά με το γενικό πληθυσμό [362]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η θνησιμότητα σε ασθενείς με PA κατέδειξε μη σημαντική μείωση με την πάροδο του χρόνου, με το SMR κατά τα πρώτα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση της PA να μειώνεται από 1,21 σε 1,04 μεταξύ 1986 και 2001. Η θεραπεία με MTX συσχετίστηκε με μείωση μεγαλύτερη από 50% στη θνησιμότητα [363].

Ωστόσο, διαφορετική εικόνα προκύπτει από μια μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ σε ασθενείς με PA, ή μη φλεγμονώδη ρευματική νόσο και αφορούσε το διάστημα παρακολούθησης 1998-2011. Οι τιμές SMR ήταν ετησίως σταθερά υψηλότερες στους ασθενείς με PA (διάμεση τιμή 1,44, εύρος 0,42 –1,78) από ό, τι σε εκείνους με μη φλεγμονώδη νόσο (διάμεση τιμή 0,88, εύρος 0,09-1,35). Μετά την προσαρμογή, ο κίνδυνος θανάτου

παρέμεινε σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα των ασθενών με PA, με σχετικό κίνδυνο που παρέμεινε σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (mean incidence rate ratio ή μέσος λόγος ρυθμών επιπτώσεων 1,29, εύρος 1,18-1,56) [364].

6.7 Πιθανά σενάρια-εξηγήσεις για την μεταβλητότητα της PA

Έχουν δοθεί αρκετές εξηγήσεις για τη χρονική και γεωγραφική μεταβλητότητα στην εμφάνιση και τις εκδηλώσεις της PA. Αρχικά, η αναφερόμενη χρονική μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας της νόσου μεταξύ των λευκών είναι είτε τεχνητή είτε πραγματική. Μια τεχνητή εξήγηση για τη μείωση της επίπτωσης θα μπορούσε να είναι η τάση παλαιότερων μελετών να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς που πλέον θεωρείται ότι πάσχουν από άλλες μορφές αρθρίτιδας, ενώ οι πιο πρόσφατες μελέτες βασίζονται γενικά σε πιο ειδικά κριτήρια και έτσι αποκλείουν αυτές τις περιπτώσεις. Εναλλακτικά, οι νεότερες μελέτες μπορεί να χρησιμοποιούν πιο ευαίσθητα κριτήρια και να συμπεριλαμβάνουν ηπιότερες μορφές της νόσου, εξηγώντας μια μείωση της σοβαρότητας. Επίσης, μπορεί επίσης να έχουν αλλάξει τα πρότυπα παραπομπής και ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με PA μπορεί τώρα να παρακολουθείται από γιατρούς που δεν είναι ρευματολόγοι. Αντίθετα, υπάρχουν πιθανές εξηγήσεις που ενισχύουν την υπόθεση ότι η μείωση είναι πραγματική. Αυτές περιλαμβάνουν την από του στόματος χρήση αντισυλληπτικών, τη μείωση των λοιμώξεων που προκαλούνται από κάποιο μικροβιακό παράγοντα ικανό να επηρεάζει την έναρξη της PA, καθώς και την πιο έγκαιρη και καλύτερη θεραπεία που περιορίζει την εξέλιξη της νόσου [305].

Η γεωγραφική μεταβλητότητα μπορεί να έχει τεχνητές εξηγήσεις, όπως διαφορές στη διάρθρωση του πληθυσμού [365] και μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών [366]. Η ηλικιακή διαστρωμάτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες από τις ανεπτυγμένες θα απέφερε γενικά υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού. Παρόλα αυτά, τα προσαρμοσμένα ποσοστά θα εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά χαμηλότερα από τα αναμενόμενα [367,368]. Εκτός από τις τεχνητές εξηγήσεις, για την εξήγηση της γεωγραφικής μεταβλητότητας έχουν αναφερθεί γενετικές και περιβαλλοντικές διαφορές [308,311,369]. Ο ρόλος ορισμένων γενετικών, περιβαλλοντικών και πολιτιστικών παραγόντων στην επιδημιολογία της PA έχουν αποτελέσει αντικείμενο ανασκοπήσεων [104], ενώ πιθανά σχετίζονται τόσο με τη εμφάνιση όσο και με τη μεταβλητότητα της νόσου.

6.7.1 Μελέτες μεταναστών

Οι μελέτες μεταναστών περιλαμβάνουν τη σύγκριση μεταναστευτικών πληθυσμών διαφορετικής εθνοτικής καταγωγής μεταξύ τους, ή με ομάδες από τους μόνιμα εγκατεστημένους πληθυσμούς. Αυτές οι μελέτες έχουν διεξαχθεί για να εξετάσουν την εθνοτική μεταβλητότητα της PA και να διαχωρίσουν τις επιπτώσεις των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Μια τέτοια μελέτη έδειξε ότι τα ποσοστά επιπολασμού της PA για τους Ασκενάζι Εβραίους ήταν υψηλότερα σε σχέση με τους Σεφαρδίτες Εβραίους [370]. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η δραστηριότητα και η περιορισμένη λειτουργικότητα από την νόσο ήταν πιο εμφανείς στους Σεφαρδίτες από τους Ασκενάζι Εβραίους [371]. Μια τρίτη μελέτη στο Μάντσεστερ έδειξε ότι ο επιπολασμός της PA στους λευκούς ήταν σχεδόν τρεις φορές υψηλότερος σε σχέση με τους μαύρους μετανάστες που προέρχονταν από την Καραϊβική [372]. Αν και αυτά τα ευρήματα μπορεί να υποδηλώνουν ότι η μεταβλητότητα στην εμφάνιση και τις εκδηλώσεις της PA επηρεάζεται περισσότερο από γενετικούς παρά από περιβαλλοντικούς παράγοντες, πρέπει πάντα να συνυπολογίζεται το γεγονός ότι διαφορετικές εθνοτικές ομάδες που ζουν στην ίδια χώρα μπορεί να μην εκτίθενται εξίσου στους ίδιους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, το εκπαιδευτικό επίπεδο ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους Σεφαρδίτες Εβραίους σε σχέση με τους Ασκενάζι Εβραίους και επηρέασε τη δραστηριότητα της νόσου [371]. Επιπλέον, οι μετανάστες μπορεί να μην συμμορφώνονται με τις διατροφικές ή αντισυλληπτικές πρακτικές του μόνιμα εγκατεστημένου πληθυσμού και μπορεί να έχουν διαφορετικές εκθέσεις σε μικροοργανισμούς, λόγω διαχωρισμού, ή πολιτιστικών συνηθειών.

Άλλοι ερευνητές βασιζόμενοι στην παρατήρηση ότι ο επιπολασμός [373] και οι εκδηλώσεις [374] της PA είναι ίδιες για τους λευκούς και τους μαύρους Αμερικανούς, αλλά διαφέρουν για τους μαύρους Αφρικανούς, προτείνουν έναν πιο σημαντικό ρόλο του περιβάλλοντος σε σχέση με τους γενετικούς παράγοντες στην επιρροή της νόσου. Βέβαιο, οι μαύροι Αμερικανοί είναι γενικά πολύ ετερογενείς γενετικά, με σημαντική φυλετική ανάμειξη [375]. Επομένως, οι μελέτες μεταναστών ενδέχεται να μην είναι σε θέση να διαχωρίσουν σαφώς τις επιπτώσεις των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στη PA.

6.7.2 Γενετικοί παράγοντες

Ο HLA-DR4 είναι ο κύριος γενετικός δείκτης που σχετίζεται με την εμφάνιση [376] και τη σοβαρότητα της PA σε λευκούς [377], ενώ άλλοι δείκτες, όπως ο DR1, σχετίζονται με τη PA σε άλλους πληθυσμούς [378]. Αυτοί οι δείκτες μοιράζονται τον ίδιο επίτοπο SE στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή του DRB1 και επομένως η υπόθεση του SE έδειξε από πολύ νωρίς τη συσχέτιση της PA με διαφορετικούς γενετικούς δείκτες [379]. Γενετικές μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς, μεταξύ άλλων σε Ισραηλινούς Εβραίους [380] και Ινδούς [381] ενισχύουν την υπόθεση του κοινού επιτόπου.

Η γεωγραφική μεταβλητότητα της εμφάνισης και των εκδηλώσεων της PA μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει με βάση τις διαφορές πληθυσμών στους γενετικούς δείκτες. Η υψηλότερη επίπτωση και ο υψηλότερος επιπολασμός της PA στη Φινλανδία έχουν αποδοθεί στον υψηλό επιπολασμό του HLA-DR4 στον Φινλανδικό πληθυσμό [382]. Στη Δυτική Αφρική, όπου ο DR4 είναι ασυνήθιστος, ο επιπολασμός της PA είναι χαμηλός και η έκφρασή της ήπια [383]. Μεταξύ Ελλήνων ασθενών με PA, για τους οποίους ούτε ο DR4, ούτε ο SE σχετίζονται με τη σοβαρότητα [384], η νόσος είναι ηπιότερη σε σχέση με Βρετανούς ασθενείς [369], για τους οποίους ο HLA-DR4 είναι ο ισχυρότερος δείκτης σοβαρότητας [385].

6.7.3 Από του στόματος αντισυλληπτικά

Μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών (oral contraceptives ή OC) και της ανάπτυξης PA αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε μια μελέτη των μακροπρόθεσμων επιδράσεων των OC στη γενική ιατρική [386]. Επτά επακόλουθες μελέτες διαπίστωσαν μείωση κατά 50% περίπου του κινδύνου ανάπτυξης PA σε χρήστες OC έναντι μη χρηστών, ενώ πέντε μελέτες δεν έδειξαν καμία τέτοια επίδραση και μία ήταν ασαφής. Δύο μετα-αναλύσεις των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών έδειξαν μια ελαφριά προστατευτική επίδραση [387]. Η ευεργετική επίδραση παρατηρήθηκε σε μελέτες που βασίζονταν σε δεδομένα από νοσοκομεία και όχι σε μελέτες που βασίζονταν σε καταγραφή στην κοινότητα. Ως εκ τούτου, προτάθηκε ότι τα OC μπορεί να καθυστερήσουν την έναρξη ή να μειώσουν τον κίνδυνο σοβαρής μορφής PA που παρατηρείται σε νοσοκομειακούς ασθενείς [388]. Αυτή η πρόταση επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη που διαπίστωσε ότι η PA ήταν πιο σοβαρή σε μη χρήστες OC σε σχέση με τους χρήστες [389].

Στο πλαίσιο της μεταβλητότητας της PA, η χρήση OC ίσως να είναι ένας παράγοντας που εξηγεί μια χρονική μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας της PA στους λευκούς. Εάν η χρήση OC αναβάλλει την έναρξη, αυτό μπορεί επίσης να εξηγεί τη χαμηλότερη ηλικία εμφάνισης PA σε ορισμένους πληθυσμούς του Τρίτου Κόσμου σε σχέση με πληθυσμούς της Δύσης. Στους πρώτους πληθυσμούς, τα OC χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά σε νεαρή ηλικία [305].

6.7.4 Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Η PA έχει μια παράδοξη σχέση με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό. Παρόλο που η νόσος φαίνεται πως βελτιώνεται σε πάνω από το 75% των ασθενών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σημαντικό ποσοστό (έως και > 90%) των ασθενών εμφανίζουν έξαρση μετά τον τοκετό [390]. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε μεγαλύτερη από πέντε φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης PA μετά από την πρώτη εγκυμοσύνη [391]. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος έχει συσχετιστεί με τον θηλασμό και οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων προλακτίνης [392]. Επομένως, η μείωση της επίπτωσης της PA μεταξύ των λευκών μπορεί να σχετίζεται με την αυξανόμενη τάση αναβολής των πρώτων κυήσεων [393] ή την τάση να μη θηλάζουν οι γυναίκες [392]. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί επίσης να εξηγούν την πρώιμη ηλικία κατά την έναρξη της PA σε κάποιες χώρες του Τρίτου Κόσμου, όπου η πρώτη εγκυμοσύνη συμβαίνει συνήθως σε νεαρή ηλικία και ο θηλασμός αποτελεί τον κανόνα.

6.7.5 Ορμόνες ανδρικού φύλου

Ερευνητές έχουν υποθέσει ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είναι η αιτία της PA τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες [394]. Συγκεκριμένα, υποστήριξαν ότι αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει διάφορα χαρακτηριστικά της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των συσχετίσεων με την εγκυμοσύνη, τη χρήση OC και την οστική πυκνότητα, καθώς και τη διακύμανση στην ηλικία έναρξης της νόσου ανά φύλο και τη φθίνουσα επίπτωση στις γυναίκες. Την τελευταία αυτή αναφορά την απέδωσαν στην αύξηση στις συγκεντρώσεις ανδρογόνων σε νέες γυναίκες ως απόκριση στον αναβαθμιζόμενο ρόλο των γυναικών στην

κοινωνία και τις επιτυχίες του γυναικείου κινήματος. Αυτή η υπόθεση, όμως, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Μόνο μία πτυχή έχει επιβεβαιωθεί: τα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων στις γυναίκες με PA [395] [396].

6.7.6 Τροπικές λοιμώξεις

Για πρώτη φορά το 1968 προτάθηκε μια προστατευτική επίδραση βαριών παρασιτικών λοιμώξεων σε τροπικές περιοχές κατά της ανάπτυξης PA [397]. Έτσι, ο υψηλός επιπολασμός παρασιτικών λοιμώξεων, όπως η ελονοσία και η σχιστοσωμίαση, θεωρήθηκε ως μία πιθανή εξήγηση για τη σπανιότητα [310] και την ηπιότητα της PA στην Αφρική [398], καθώς και για τις διαφορές μεταξύ αγροτικών και αστικών περιοχών. Ωστόσο, η βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης με συνέπεια τη μείωση της προστατευτικής επίδρασης τέτοιων λοιμώξεων, θα συνεπαγόταν και μια πιθανή αύξηση του επιπολασμού και της σοβαρότητας της νόσου στην Αφρική [12] [399], ένα ενδεχόμενο που μένει να διευκρινιστεί [400]. Η επίδραση των παρασιτικών λοιμώξεων στη νόσο μπορεί να είναι ανοσολογικής αρχής. Το *Schistosoma mansoni*, ένα ενδημικό παράσιτο σε πολλά μέρη της Αφρικής, έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 2 και αναστέλλει έτσι την παραγωγή κυτταροκινών από T βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 [401].

6.7.7 Υψόμετρο

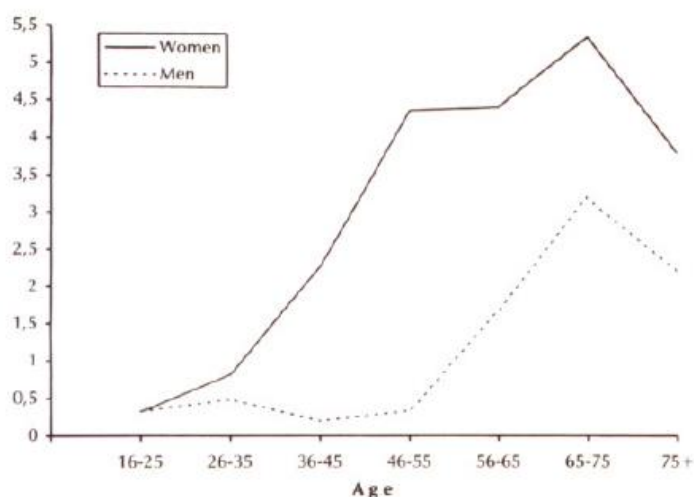
Σε Αφρικανούς νοσηλευόμενους ασθενείς με PA έχει περιγραφεί μια συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου και του υψομέτρου [399]. Ο επιπολασμός των οζιδίων, ο RF και η διαβρωτική αρθρίτιδα έχει φανεί ότι αυξάνεται από περιοχές στο επίπεδο της θάλασσας (Νιγηρία) προς τις περιοχές μεγάλου υψομέτρου (Ουγκάντα και Λεσότο). Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την απουσία τροπικών λοιμώξεων σε μεγάλο υψόμετρο [305].

6.7.8 Άλλοι παράγοντες

Αρκετοί άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν διατυπωθεί προκειμένου να εξηγηθεί η μεταβλητότητα της PA στον χρόνο και μεταξύ των πληθυσμών, μεταξύ άλλων ο καιρός, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, το άγχος και η διατροφή.

6.8 Επιδημιολογικά δεδομένα για τη ΡΑ από την Ελλάδα

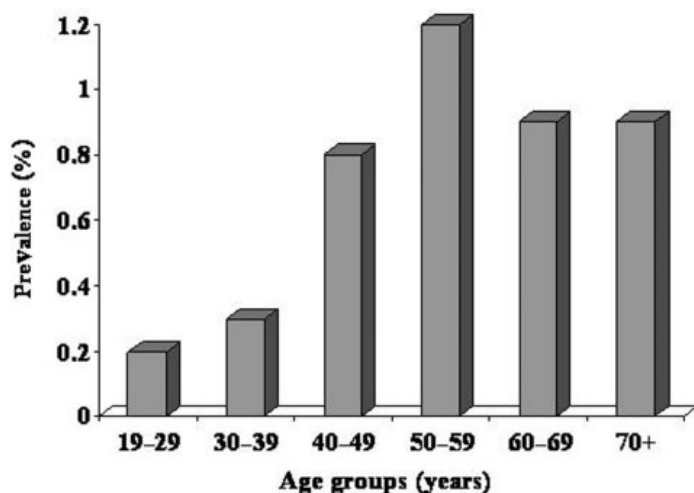
Στην Ελλάδα η πρώτη επιδημιολογική μελέτη για τη ΡΑ προέρχεται από τη Βορειοδυτική Ελλάδα όπου οι Drosos, et al. [402], εκτίμησαν την επίπτωση και τον επιπολασμό της ΡΑ στην περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας για την περίοδο 1987-1995. Οι ερευνητές κατέγραψαν περιστατικά ασθενών από τα αρχεία νοσοκομείων και κλινικών, ενώ η διάγνωση έγινε βάσει των κριτηρίων ACR του 1987 και τα δεδομένα του πληθυσμού βασίστηκαν στην εθνική απογραφή του 1991. Με βάση την μελέτη αυτή φάνηκε ότι η νόσος παρουσιάζει χαμηλό επιπολασμό και επίπτωση στη Βορειοδυτική Ελλάδα, όπου ο συνολικός επιπολασμός της ΡΑ ήταν για τους άνδρες 2,05 και για τις γυναίκες 4,78 περιπτώσεις / 1000 κατοίκους, η συνολική αναλογία γυναικών / ανδρών ήταν 2,33 και τα ετήσια ποσοστά επίπτωσης κυμάνθηκαν μεταξύ 0,15 και 0,36 / 1000 κατοίκους (γράφημα 5).



Γράφημα 5. Προτυπωμένη κατά ηλικία και φύλο μέση ετήσια επίπτωση της ΡΑ ανά 100.000 κατοίκους κατά την περίοδο 1987-1995 [402].

Το 2006 οι Andrianakos et al. [403], παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας συγχρονικής μελέτης η οποία βασίστηκε σε ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο, σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο όταν ήταν απαραίτητο και πραγματοποιήθηκε από ρευματολόγους που επισκέφτηκαν τον πληθυσμό-στόχο στα σπίτια τους. Η διάγνωση της ΡΑ βασίστηκε στα κριτήρια του ACR του 1987. Στη μελέτη συμμετείχε ικανός αριθμός ατόμων (8740 άτομα, με ποσοστό απόκρισης 82,1%). Η νόσος διαγνώστηκε σε 59 άτομα. Ο επιπολασμός

της PA ήταν 0,68% (95% CI 0,51-0,85) και ήταν σημαντικά υψηλότερο στις γυναίκες από τους άνδρες ($P < 0,0005$). Ακόμη παρουσίαζε αύξηση με την ηλικία έως και την ομάδα ηλικίας 50-59 ετών ($P < 0,002$) και στη συνέχεια μειώθηκε ελαφρώς (γράφημα 6).



Γράφημα 6. Επίπτωση PA ανά ηλικιακή ομάδα και για τα δυο φύλα [403].

Κατά την πρώτη ιατρική επίσκεψή τους, το 19% (95% CI 9,7-30,9) των ασθενών με PA είχαν συμβουλευτεί έναν ρευματολόγο, ενώ κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την έναρξη της νόσου το 61% (95% CI 48,6-73,4). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός της PA στον γενικό ενήλικο πληθυσμό της Ελλάδας ήταν παρόμοιος με αυτόν σε πολλές άλλες ευρωπαϊκές χώρες.

Τέλος, το 2010 δημοσιεύθηκε μια συγχρονική μελέτη πληθυσμού [404], όπου ένα τυχαίο δείγμα ενηλίκων αντλήθηκε από καταλόγους δημοσκοπήσεων μιας περιοχής στην κεντρική Ελλάδα. Στη συγκεκριμένη μελέτη εστάλη ταχυδρομικό ερωτηματολόγιο σε 3.528 άτομα για την παρουσία οποιασδήποτε ρευματικής νόσου. Όλες οι θετικές απαντήσεις για PA επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω με κλινική εξέταση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του ACR του 1987. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για την εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για ρευματικές παθήσεις. Το ποσοστό απόκρισης ήταν 48,3% (1.705 απαντήσεις) και ο επιπολασμός της PA υπολογίστηκε 0,58% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 0,32-0,87).

Σκοπός της μελέτης

Αρκετές από τις επιδημιολογικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί τις τελευταίες δεκαετίες για την ΡΑ υποδηλώνουν μια σημαντική γεωγραφική διακύμανση στην εμφάνιση της νόσου και μια πιθανή διαφορετική χρονική τάση μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Αυτές οι εκτιμήσεις μπορεί να επηρεάζονται από μεθοδολογικές διαφορές όπως η χρήση διαφορετικών κριτηρίων ταξινόμησης, το μέγεθος του δείγματος, η ελάχιστη ηλικία συμμετοχής στη μελέτη και η έλλειψη τυποποίησης για τις διαφορές στους πληθυσμούς. Σε κάθε περίπτωση, είναι αναγκαία η χρήση αξιόπιστων επιδημιολογικών μέτρων με στόχο την εφαρμογή ολοκληρωμένων στρατηγικών διαχείρισης, που θα καλύπτουν τις αυξανόμενες ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης.

Η επίπτωση της ΡΑ θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά μέτρα συχνότητας της νόσου, καθώς καθορίζει τον αριθμό των νέων περιστατικών εντός μιας συγκεκριμένης περιόδου. Όμως, τα δεδομένα που συναντάμε σήμερα στη βιβλιογραφία για την επίπτωση της νόσου παραμένουν περιορισμένα, γεγονός που σχετίζεται με τη δυσκολία στη συλλογή των στοιχείων τόσο σε μελέτες πληθυσμού, όσο και σε νοσοκομειακές μελέτες. Έτσι, οι αναφορές που προέρχονται από μελέτες πληθυσμού παρουσιάζουν μεταξύ τους σημαντικές μεθοδολογικές διαφορές και απαιτούν παρατεταμένες περιόδους παρακολούθησης, ενώ οι μελέτες που έχουν βασιστεί σε αρχεία νοσοκομείων χρειάζονται λεπτομερή και εκτεταμένη καταγραφή, που δεν είναι πάντα εφικτό.

Σε κάθε περίπτωση, οι πιο πρόσφατες εργασίες δείχνουν μια μείωση της επίπτωσης της ΡΑ στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Η φθίνουσα τάση στην εμφάνιση της νόσου υποστηρίζεται και από την ταυτόχρονη μείωση του επιπολασμού, καθώς και του θετικού ρευματοειδούς παράγοντα (Rheumatoid factor ή RF) στους νέους ασθενείς με ΡΑ. Η παρατηρούμενη μείωση της επίπτωσης στους λευκούς πληθυσμούς σημειώνεται ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών. Παρόλα αυτά, ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν διαφορετικά αποτελέσματα με σταθερή ή αυξημένη επίπτωση της νόσου στην πάροδο του χρόνου. Στη χώρα μας είναι διαθέσιμες λίγες επιδημιολογικές μελέτες για τη ΡΑ, ενώ η μοναδική μελέτη επίπτωσης της νόσου προέρχεται από τη Βορειοδυτική (ΒΔ) Ελλάδα όπου για την περίοδο 1987-1995 οι Drosos, et al βρήκαν ότι η νόσος παρουσίαζε χαμηλές ετήσιες τιμές επίπτωσης μεταξύ 0,15 και 0,36 / 1.000 κατοίκους [402].

Με βάση τα ανωτέρω, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί το επιδημιολογικό προφίλ της ΡΑ στη ΒΔ Ελλάδα. Συγκεκριμένα, ερευνήσαμε τις τάσεις σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης της ΡΑ για μια ορισμένη περίοδο 40 ετών, από το 1980 έως και το 2019 σε μια καθορισμένη περιοχή της ΒΔ Ελλάδας με περίπου 400.000 κατοίκους. Η μελέτη βασίστηκε στο αρχείο καταγραφής για τις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες της ρευματολογικής κλινικής του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων, που είναι το κέντρο παραπομπής αυτοάνοσων ρευματικών παθήσεων στην περιοχή. Ακόμη προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε κάποιους από τους προγνωστικούς παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, η χρήση καπνού/αλκοόλ και η παρουσία αντισωμάτων RF και αντισωμάτων έναντι κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (anti-citrullinated protein antibodies ή ACPAS) που πιθανά να εμπλέκονται στην εμφάνιση και την έκφραση της νόσου. Απώτερος στόχος ήταν η διεξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων για την έκφραση της ΡΑ στην Ελλάδα που θα βοηθήσουν στην πληρέστερη κατανόηση και ορθότερη αντιμετώπιση της νόσου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Μεθοδολογία εκτέλεσης του έργου

1.1 Πληθυσμός

Τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν για τον πληθυσμό βασίστηκαν στις εθνικές απογραφές του 1981, 1991, 2001 και του 2011 σύμφωνα με τα δεδομένα που δόθηκαν από την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ).

Σύμφωνα με αυτές τις απογραφές η περιοχή μελέτης έχει συνολικό πληθυσμό (ενήλικες άνω των 16 ετών) το 1981 325.406 κατοίκους (πίνακας 9), το 1991 351.967 κατοίκους (πίνακας 10), το 2001 390.229 κατοίκους (πίνακας 11) και το 2011 393.966 κατοίκους (πίνακας 12). Αποτελεί μια καθορισμένη περιοχή της ΒΔ Ελλάδας με 6 διαμερίσματα: 4 στην ηπειρωτική χώρα (νομός Ιωαννίνων, νομός Θεσπρωτίας, νομός Πρέβεζας και νομός Άρτας) και 2 σε νησιά (νομός Κέρκυρας και νομός Λευκάδας).

Απογραφή 1981	Συνολικός πληθυσμός	Άρρεν Ηλικιακή ομάδα					
		17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός							
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	108.379	8.851	9.181	8.470	9.218	6.772	9.728
ΑΡΤΑΣ	57.202	3.212	4.645	4.954	5.905	3.710	4.610
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	29.514	2.155	2.976	2.126	2.623	1.654	2.620
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	38.767	2.432	3.602	3.607	3.478	2.270	3.036
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	75.212	3.927	6.121	5.425	6.783	5.439	7.257
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	16.332	796	1.061	991	1.331	1.308	2.284
	325.406						

Απογραφή 1981	Θήλυ Ηλικιακή ομάδα					
	17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός						
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	8.527	9.423	8.224	10.193	7.891	11.901
ΑΡΤΑΣ	3.838	4.658	5.050	6.348	4.047	6.225
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	2.500	2.179	2.240	2.665	2.156	3.620
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	2.836	3.514	3.662	3.824	2.594	3.912
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	4.919	6.465	5.873	7.185	6.302	9.516
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	843	1.124	1.145	1.606	1.468	2.375

Πίνακας 9. Απογραφή πληθυσμού 1981. Πραγματικός πληθυσμός κατά φύλο και ομάδες ηλικιών (προέρχεται από δείγμα 10% και έχει γίνει αναγωγή) «Πηγή: ΕΛΣΤΑΤ»

Απογραφή 1991	Συνολικός πληθυσμός	Άρρεν Ηλικιακή ομάδα					
		17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός							
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	119767	9.447	9.588	9.797	8.313	9.635	10.937
ΑΡΤΑΣ	59274	3.616	4.552	4.870	4.576	5.451	5.826
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	31861	2.004	2.850	2.984	2.206	2.736	3.101
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	43366	2.820	3.786	4.082	3.453	3.619	3.607
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	81075	4.811	7.135	7.329	5.468	6.294	7.635
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	16624	870	1.300	1.318	1.026	1.509	2.164
	351967						

Απογραφή 1991	Θήλυ Ηλικιακή ομάδα					
	17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός						
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	10.207	9.366	9.408	8.400	10.242	14.427
ΑΡΤΑΣ	3.326	4.084	4.525	5.047	5.778	7.623
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	1.805	2.490	2.422	2.218	2.930	4.115
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	2.546	3.368	3.655	3.537	3.948	4.945
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	5.543	7.005	6.795	5.654	7.197	10.209
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	789	1.197	1.087	1.044	1.744	2.576

*Πίνακας 10. Απογραφή πληθυσμού 1991. Μόνιμος πληθυσμός κατά φύλο και ομάδες ηλικιών.
«Πηγή: ΕΛΣΤΑΤ»*

Απογραφή 2001	Συνολικός πληθυσμός	Άρρεν Ηλικιακή ομάδα					
		17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός							
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	135.110	11.045	11.068	10.522	10.523	8.510	14.158
ΑΡΤΑΣ	61.548	3.740	4.932	4.888	5.023	4.470	7.402
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	35.648	2.398	2.779	3.079	3.130	2.352	4.053
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	47.600	2.987	3.905	4.095	4.215	3.394	4.949
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	92.139	5.334	8.198	8.111	7.705	5.681	9.412
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	18.184	950	1.486	1.527	1.470	1.154	2.524
	390.229						

Απογραφή 2001	<u>Θήλυ</u> Ηλικιακή ομάδα					
	17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός						
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	10.963	11.096	10.411	10.206	9.117	17.491
ΑΡΤΑΣ	3.367	4.198	4.392	4.706	5.199	9.231
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	2.168	2.763	2.754	2.617	2.536	5.019
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	2.805	3.690	3.654	3.907	3.650	6.349
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	5.661	8.244	7.893	7.408	6.268	12.224
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	794	1.338	1.407	1.246	1.265	3.023

Πίνακας 11. Απογραφή πληθυσμού 2001. Μόνιμος πληθυσμός κατά φύλο και ομάδες ηλικιών.
«Πηγή: ΕΛΣΤΑΤ»

Απογραφή 2011	Συνολικός πληθυσμός	<u>Άρρεν</u> Ηλικιακή ομάδα					
		17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός							
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	142.933	8.214	11.543	11.724	10.740	10.354	16.434
ΑΡΤΑΣ	57.955	2.714	3.808	4.536	4.677	4.728	7.910
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	36.710	1.687	2.807	2.924	2.965	3.156	4.754
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	48.110	2.264	3.469	3.986	3.980	4.020	5.975
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	88.299	3.897	6.704	7.590	7.461	7.037	9.819
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	19.959	931	1.654	1.708	1.659	1.497	2.555
	393.966						

Απογραφή 2011	<u>Θήλυ</u> Ηλικιακή ομάδα					
	17-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+
Νομός						
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	10.469	11.105	11.508	10.513	10.354	19.975
ΑΡΤΑΣ	2.372	3.540	4.191	4.319	4.648	10.512
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	1.561	2.610	2.926	2.740	2.802	5.778
ΠΡΕΒΕΖΑΣ	1.920	3.357	3.875	3.650	3.970	7.644
ΚΕΡΚΥΡΑΣ	3.963	6.906	7.902	7.507	7.056	12.457
ΛΕΥΚΑΔΑΣ	840	1.492	1.616	1.533	1.346	3.128

Πίνακας 12. Απογραφή πληθυσμού 2011. Μόνιμος πληθυσμός κατά φύλο και ομάδες ηλικιών.
«Πηγή: ΕΛΣΤΑΤ»

1.2 Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΡΑ στην περιοχή της ΒΔ Ελλάδας κατά το χρονικό διάστημα από 1η Ιανουαρίου 1980 έως και 31 Δεκεμβρίου 2019 και ήταν εγκατεστημένοι στην περιοχή έρευνας. Οι διαγνώσεις επιβεβαιώθηκαν από την ομάδα μελέτης με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού κολλεγίου Ρευματολογίας του 1987 (πίνακας 13).

Αναθεωρημένα κριτήρια ACR 1987

1. Πρωινή δυσκαμψία τουλάχιστον για 1 ώρα
2. Αρθρίτιδα σε 3 ή περισσότερες αρθρώσεις
3. Αρθρίτιδα των άκρων χειρών
(Διόγκωση του καρπού, των μετακαρπιοφαλαγγικών ή των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών)
4. Συμμετρική αρθρίτιδα
5. Υποδόρια ρευματοειδή οζίδια
6. Θετικός Ρευματοειδής παράγοντας ορού
7. Ακτινολογικά ευρήματα τυπικά της ΡΑ (διαβρώσεις)

Τα πρώτα τέσσερα κριτήρια πρέπει να είναι παρόντα για τουλάχιστον 6 εβδομάδες
Για την διάγνωση απαιτούνται 4 τουλάχιστον κριτήρια

Πίνακας 13. Αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού κολλεγίου Ρευματολογίας του 1987

Αναλυτικά, η έρευνα αφορούσε:

- 1) Εξωτερικούς και ενδο-νοσοκομειακούς ασθενείς που επισκέφθηκαν τη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων
- 2) Ασθενείς που παραπέμφθηκαν από ιδιώτες ρευματολόγους της περιοχής έρευνας στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

1.3 Καταγραφή στοιχείων

Τα περιστατικά καταγράφηκαν αναδρομικά από ιατρικούς φακέλους. Η καταγραφή των δεδομένων γινόταν αρχικά με τη συμπλήρωση εντύπου, που δημιουργήθηκε για το σκοπό αυτό. Ακολούθως, όλα τα στοιχεία εισάγονταν σε ειδικά διαμορφωμένη βάση δεδομένων προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή (Microsoft Office Excel 2007).

Οι δημογραφικοί και ατομικοί παράμετροι που καταγράφηκαν περιλαμβάνουν την ηλικία κατά τη στιγμή της διάγνωσης, την ηλικία κατά την έναρξη της νόσου, το φύλο, τις συνήθειες καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ.

Οι εργαστηριακές παράμετροι που καταγράφηκαν περιλάμβαναν την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ, mm/1^η ώρα), τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein ή CRP, mg/L), τον IgM RF (latex test >1/80) και τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (anti-citrullinated protein antibodies ή ACPAS, ELISA θετικά >20 unit).

Καθώς ο έλεγχος για APCA ήταν διαθέσιμος μετά το 2000, έγινε αναδρομικός έλεγχος στους ορούς ασθενών που μετείχαν στην κοόρτη και οι οποίοι είχαν διάγνωση πριν από το 2000 (όπου ήταν διαθέσιμο το υλικό).

Ακόμη, καταγράφηκαν οι αναφερόμενες συννοσηρότητες των ασθενών κατά την περίοδο της διάγνωσης της ΡΑ. Ως συννοσηρότητα ορίστηκε η παρουσία μιας ή περισσότερων επιπρόσθετων νοσημάτων που μπορεί να συνυπάρχουν με την κύρια κατάσταση ενδιαφέροντος (όπου στην παρούσα μελέτη ήταν η ΡΑ).

Τέλος, καταγράφηκε το οικογενειακό ιστορικό των ασθενών με τη μορφή γενεαλογικού δέντρου, συμπεριλαμβάνοντας τους γονείς, τα αδέρφια και τα παιδιά και σημειώθηκε η πιθανή παρουσία κακοήθειας (αιματολογική ή συμπαγής όγκος) καθώς και η παρουσίαση ΡΑ σε άλλα μέλη της οικογένειας, και σε άλλους, πιο μακρινούς συγγενείς.

1.4 Στατιστική ανάλυση

Κατά την περιγραφή του πληθυσμού χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά για την έκφραση των κατηγορικών καταγραφών όπως το φύλο. Για την περιγραφή των καταγραφών σε συνεχή κλίμακα, όπως η ηλικία, χρησιμοποιήθηκαν μέτρα κεντρικής θέσης και διασποράς, όπως η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση.

Για την αξιολόγηση μεταξύ των νέων περιστατικών PA ανά δεκαετία και ανά φύλο εφαρμόστηκε ο έλεγχος χ^2 , ο έλεγχος t-test και η μέθοδος πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Η Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) που αποτελεί επέκταση του t-test χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της πιθανότητας οι διαφορές στις μέσες τιμές να είναι στατιστικά σημαντικές. Όλες οι αναφερόμενες πιθανότητες (p-value) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $\alpha=0,05$.

Η μέση ετήσια επίπτωση υπολογίστηκε ως ο αριθμός νέων περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους. Τα ποσοστά προσαρμοσμένα στην ηλικία υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από την Ελληνική στατιστική αρχή για τον ελληνικό πληθυσμό (Εθνική Απογραφή 1981,1991,2001 και 2011). Συγκεκριμένα, ο υπολογισμός της μέσης ετήσιας επίπτωσης για την δεκαετία 1980-1989 βασίστηκε στη μέση τιμή από τις απογραφές του 1981 και του 1991, για την δεκαετία 1990-1999 στη μέση τιμή από τις απογραφές του 1991 και του 2001 και για την δεκαετία 2000-2009 στη μέση τιμή από τις απογραφές του 2001 και του 2011. Τέλος, ο υπολογισμός της μέσης ετήσιας επίπτωσης για την δεκαετία 2010-2019 έγινε με βάση τα δημογραφικά δεδομένα της απογραφής του 2011. Όλες οι τιμές υπολογίστηκαν λαμβάνοντας υπόψη τον πληθυσμό 16 ετών και άνω στον παρονομαστή.

Ο έλεγχος για την στατιστική σημαντικότητα της παρατηρούμενης τάσης της επίπτωσης στην πάροδο του χρόνου έγινε εφαρμόζοντας το χ^2 -test για τάση σε αναλογίες (γνωστό και ως Cochran-Armitage test for trend) ανά δεκαετία διάγνωσης.

Αρχικά εκχωρήθηκε μια αριθμητική βαθμολογία (score) για κάθε έλεγχο που έγινε ξεκινώντας από τον αριθμό 1 για τα νέα περιστατικά κατά τη δεκαετία 1980-1989, τον αριθμό 2 για τα νέα περιστατικά κατά τη δεκαετία 1990-1999, τον αριθμό 3 για τα νέα περιστατικά κατά τη δεκαετία 2000-2009 και 4 για την ομάδα περιστατικών κατά την τελευταία δεκαετία καταγραφής 2010-2019.

Το επόμενο βήμα περιλάμβανε τον υπολογισμό του μέσου score για κάθε κατηγορία και συνολικά (\bar{X} ,... \bar{X} συνόλου). Ο υπολογισμός της τυπικής απόκλισης (standard deviation ή SD) για τα scores ακολούθησε τον τύπο:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - x_{\text{mean}})^2}{n - 1}}$$

Ο υπολογισμός του χ^2 test for trend βασίστηκε στον τύπο:

$$\chi^2_{\text{trend}} = \frac{(x_{\text{yes}} + x_{\text{no}})^2}{SD^2 * \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

Για την στατιστική ανάλυση όλων των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20.0).

Κεφάλαιο 2. Χαρακτηριστικά ασθενών με ΡΑ

2.1 Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΡΑ

Συνολικά 1.411 νέα περιστατικά με ΡΑ εντοπίστηκαν για την περίοδο μελέτης 1980-2019. Στον πίνακα 14 παρουσιάζεται η κατανομή των περιστατικών με βάση τον νομό κατοικίας των ασθενών.

	Θήλυ	Άρρεν	Σύνολο
ΙΩΑΝΝΙΝΑ	550	211	761
ΑΡΤΑ	135	48	183
ΘΕΣΠΡΩΤΙΑ	89	49	138
ΠΡΕΒΕΖΑ	129	42	171
ΚΕΡΚΥΡΑ	83	24	107
ΛΕΥΚΑΔΑ	36	12	48

Πίνακας 14. Αριθμός περιστατικών με ΡΑ με βάση την περιοχή διαμονής ανά φύλο και συνολικά.

Ο πίνακας 15 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των 1.411 ασθενών που διαγνώστηκαν με βάση τα κριτήρια του Αμερικανικού κολλεγίου του 1987. Από τα νέα περιστατικά με ΡΑ οι 1.025 ήταν γυναίκες (72,6%) και οι 386 άνδρες (27,4%). Η μέση ηλικία τη στιγμή της διάγνωσης ήταν $56,2 \pm 15,5$ έτη. Κατά τη διάγνωση οι ασθενείς είχαν αυξημένους δείκτες φλεγμονής με μέση ΤΚΕ $47,6 \pm 27,6$ mm/h και CRP $24,4 \pm 31,5$ mg/L. Από το συνολικό αριθμό ασθενών 252 ήταν ενεργοί καπνιστές (21,1%), 75 πρώην καπνιστές και 867 (72,6%) μη καπνιστές, ενώ σε 217 δεν υπήρχε πληροφορία. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν έκανε χρήση αλκοόλ 979/1.158 (84,5%). Κατά τη διάγνωση της νόσου ορισμένοι ασθενείς ανέφεραν γενικά συμπτώματα με εμπύρετο 199 (14,1%), μυαλγίες 31 (2,2%), μυϊκή αδυναμία 29 (2,1%), κόπωση 5 (0,4%) ή και απώλεια βάρους 5 (0,4%). Όσον αφορά το προφίλ αντισωμάτων θετικό RF είχε 55,6% και CCP 54% των ασθενών.

Χαρακτηριστικά των 1.411 ασθενών με RA που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 1980–2019 στη ΒΔ Ελλάδα	
Παράμετρος	No (%) ή μέση τιμή ± SD
Μέση ηλικία κατά τη διάγνωση (έτη)	56,2 ± 15,5
Γυναικείο φύλο	1.025 (72,6)
ΤΚΕ (mm/h)	47,6±27,6
CRP (mg/L)	24,4±31,5
Θετικός RF	748/1.378 (55,6)
Θετικά ACPA	274/507 (54)
Γενικά συμπτώματα	
Πυρετός	199 (14,1)
Μυαλγίες	31 (2,2)
Μυϊκή αδυναμία	29 (2,1)
Κόπωση	5 (0,4)
Απώλεια βάρους	5 (0,4)
Κάπνισμα	
Πρώην καπνιστής	75/1.194 (6,3)
Ενεργός καπνιστής	252/1.194 (21,1)
Μη καπνιστής	867/1.194 (72,6)
Απουσία πληροφορίας	217
Κατανάλωση αλκοόλ	
Όχι	979/1.158 (84,5)
Ναι, περιστασιακά	88/1.158 (7,6)
Ναι, συχνά	78/1.158 (6,7)
Έλλειψη πληροφορίας	253
Οικογενειακό ιστορικό	
Αιματολογική κακοήθεια	21/1.411(1,3)
Συμπαγής νεοπλασία	208/1.411 (14,8)
ΡΑ	47/1.411 (3,3)

Πίνακας 15. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΡΑ που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 1980-2019 στη ΒΔ Ελλάδα.

Κατά τη διάγνωση 663 (47%) ασθενείς ανέφεραν κάποια ακόμη συννοσηρότητα. Ο πίνακας 16 αναφέρει τις συχνότερες καταγεγραμμένες συννοσηρότητες.

Συννοσηρότητα	N (%)
Υπέρταση	416/1.411 (29,5%)
Σακχαρώδης διαβήτης	106/1.411 (7,5%)
Δυσλιπιδαιμία	97/1.411 (6,9%)
Θυρεοειδοπάθεια	92/1.411(6,5%)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	32/1.411 (2,3%)
Στεφανιαία νόσος	19/1.408(1,3%)
Ιστορικό συμπαγούς νεοπλασίας	25/1.411 (1,8%)
Οστεοπόρωση	23/1.411 (1,6%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	10/1.411(0,7%)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	9/1.411 (0,6%)
Αιματολογική κακοήθεια	6/1.411 (0,4%)

Πίνακας 16. Αναφερόμενες συννοσηρότητες ασθενών με PA

2.2 Ανάλυση δεδομένων ανά δεκαετία διάγνωσης

Την δεκαετία 1980-1989 διαγνώστηκαν 399 ασθενείς με PA, την δεκαετία 1990-1999 385 ασθενείς, την δεκαετία 2000-2009 385 ασθενείς και τέλος την δεκαετία 2010-2019 239 ασθενείς. Στον πίνακα 17 παρουσιάζεται αναλυτικά η ηλικιακή κατανομή των περιστατικών ανά δεκαετία καθώς και η κατανομή με βάση το φύλο.

Νέα περιστατικά με βάση τη δεκαετία διάγνωσης		1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	p-value
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Ηλικιακές ομάδες	17-25	12 (3,0)	14 (3,6)	9 (2,3)	2 (0,8)	<0,001
	25-34	34 (8,5)	27 (7,0)	22 (5,7)	13 (5,5)	
	35-44	63 (15,8)	56 (14,5)	42 (10,9)	22 (9,2)	
	45-54	96 (24,1)	91 (23,6)	77 (20,0)	34 (14,3)	
	55-64	109 (27,3)	92 (23,9)	87 (22,6)	53 (22,3)	
	> 65	85 (21,3)	105 (27,3)	148 (38,4)	114 (47,9)	
Φύλο	Θήλυ	293 (73,4)	283 (73,5)	286 (74,3)	161 (67,4)	0,246
	Άρρεν	106 (26,6)	102 (26,5)	99 (25,7)	78 (32,6)	

Πίνακας 17. Νέα περιστατικά με PA ανά δεκαετία διάγνωσης ανά ηλικιακή ομάδα και ανά φύλο.

Με βάση τα αποτελέσματα την δεκαετία 1980-1989 είχαμε συχνότερη εμφάνιση της νόσου στην ηλικιακή ομάδα 55-64 σε ποσοστό 27,3 %, ενώ τις επόμενες δεκαετίες η νόσος εμφανίστηκε συχνότερα σε άτομα ηλικίας >65 ετών και αναλυτικά την δεκαετία 1990-1999 σε ποσοστό 27,3%, την δεκαετία 2000-2009 σε ποσοστό 38,4% και τέλος την δεκαετία 2010-2019 σε ποσοστό 47,9% (p-value <0,001). Σε όλες τις δεκαετίες παρατηρήθηκε υπεροχή στην εμφάνιση της νόσου στις γυναίκες, παρά το γεγονός ότι την δεκαετία 2010-2019 υπήρξε μια μικρή μείωση με ταυτόχρονη αύξηση των νέων περιστατικών ΡΑ στους άνδρες χωρίς στατιστική σημαντικότητα (p-value=0.246).

Όσον αφορά το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών ο RF την δεκαετία 1980-1989 ήταν θετικός σε ποσοστό 71,6 % των ασθενών, με σταδιακή μείωση της θετικότητας στις επόμενες δεκαετίες από 58,9% (δεκαετία 1990-1999), σε 50,7% (δεκαετία 2000-2009) και 30% στην δεκαετία 2010-2019 (p-value <0,001). Δεδομένα για τα ACPA υπήρχαν στους φακέλους 401 ασθενών που είχαν διαγνωσθεί μετά το 2000, ενώ για τα περιστατικά με διάγνωση πριν από το 2000 έγινε μέτρηση σε 68 ασθενείς στους οποίους είχε διατηρηθεί ορός κατά τη διάγνωση της νόσου. Η θετικότητα των ACPA την δεκαετία 1980-1989 ήταν 73,5%, την δεκαετία 1990-1999 59,7%, την δεκαετία 2000-2009 62,1%, ενώ την δεκαετία 2010-2019 παρουσίασε πτώση σε ποσοστό 41,3% (p-value <0,001) (πίνακας 18).

Νέα περιστατικά με βάση τη δεκαετία διάγνωσης		1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	p-value
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
RF	Όχι	111 (28,4)	152 (41,1)	175 (49,3)	159 (70,0)	<0,001
	Ναι	280 (71,6)	218 (58,9)	180 (50,7)	68 (30,0)	
	Δεν έγινε	8	15	30	12	
ACPA	Όχι	9(26,5)	29(40,3)	74(37,9)	121(58,7)	<0,001
	Ναι	25(73,5)	43(59,7)	121(62,1)	85(41,3)	
	Δεν έγινε	365	313	190	33	

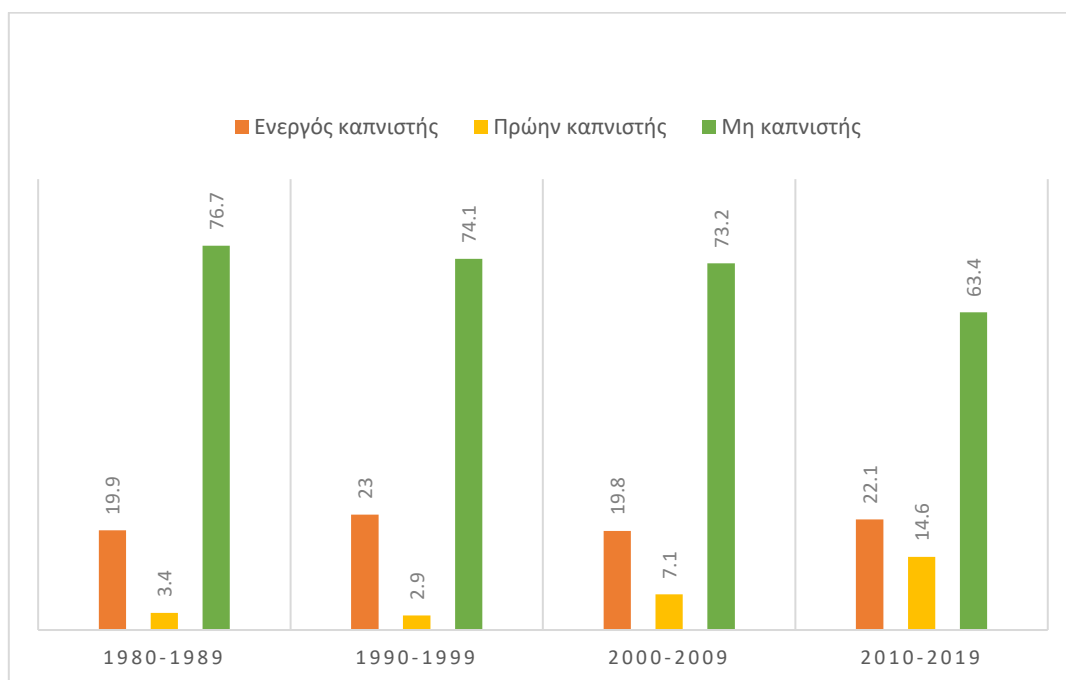
Πίνακας 18. Θετικότητα RF και ACPA ανά δεκαετία διάγνωσης ασθενών με ΡΑ

Σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ανέφερε ότι δεν κατανάλωνε καθόλου αλκοόλ, ενώ στους ασθενείς που είχαν τακτική κατανάλωση με >2 ποτά την εβδομάδα υπήρχε μια μείωση από 10,1% τη δεκαετία 1980-1989, σε 7,2% την δεκαετία 1990-1999, 6,1% τη δεκαετία 2000-2009 και την τελευταία δεκαετία 2010-2019 σε 2,4 % (p-value <0,001) (πίνακας 19).

Για το κάπνισμα τα ποσοστά ενεργών καπνιστών ήταν χαμηλά σε όλες τις δεκαετίες (πίνακας 19). Όμως, παρατηρήθηκε μια σταδιακή μείωση των μη καπνιστών από 76,7% τη δεκαετία 1980-1989, σε 74,1% τη δεκαετία 1990-1999, 73,1% τη δεκαετία 2000-2009 και 63,3% τη δεκαετία 2010-2019 (p-value<0,001), ενώ ταυτόχρονα υπήρχε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των πρώην καπνιστών από 3,4% τη δεκαετία 1980-1989 σε 14,6% την δεκαετία 2010-2019 (p-value<0,001) (πίνακας 19 και γράφημα 7).

Νέα περιστατικά με βάση τη δεκαετία διάγνωσης		1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	p-value
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Κάπνισμα	Ενεργός καπνιστής	59 (19,9)	79 (23,0)	67 (19,8)	47 (22,1)	<0,001
	Πρώην καπνιστής	10 (3,4)	10 (2,9)	24 (7,1)	31 (14,6)	
	Μη καπνιστής	227 (76,7)	254 (74,1)	248 (73,1)	135 (63,3)	
Αλκοόλ	Όχι	252 (87,8)	262 (78,9)	272 (82,9)	190 (92,7)	<0,001
	Πρώην πότης	1 (0,3)	8 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	
	Περιστασιακός πότης (≤ 2 ποτά /εβδομάδα)	5 (1,7)	38 (11,4)	36 (11)	9 (4,4)	
	Τακτικός πότης (>2 ποτά/ εβδομάδα)	29 (10,1)	24 (7,2)	20 (6,1)	5 (2,4)	

Πίνακας 9. Καπνιστικές συνήθειες και κατανάλωση αλκοόλ για τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΡΑ από το 1980 έως και το 2019.

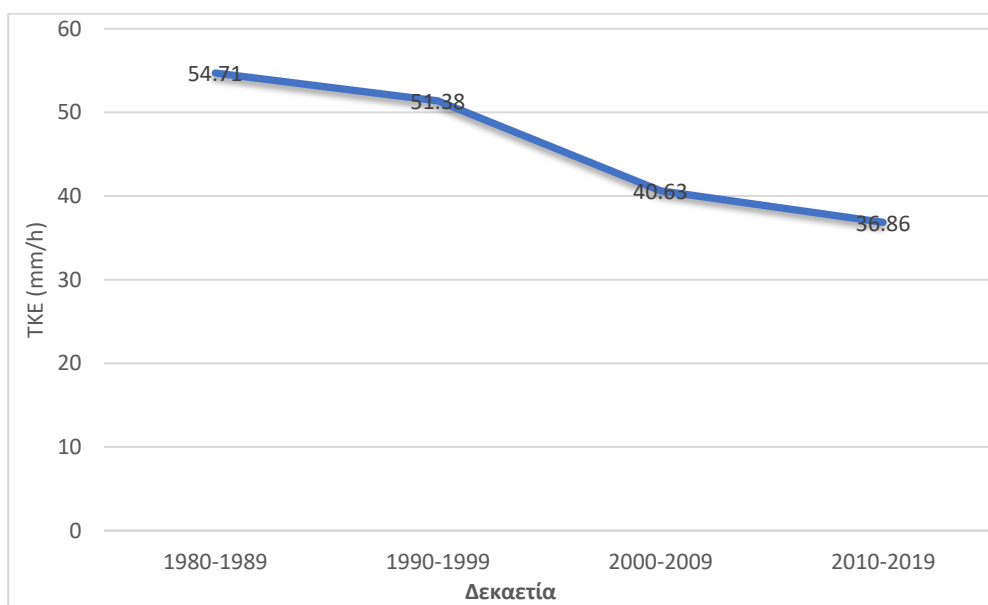


Γράφημα 7. Καπνιστικές συνήθειες ασθενών ανά δεκαετία διάγνωσης

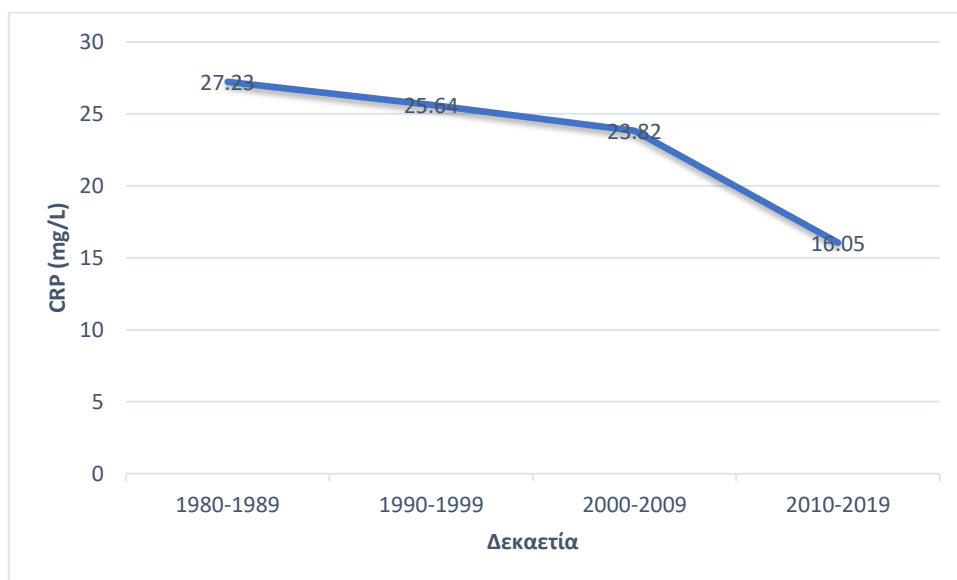
Τέλος, οι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP) κατά τη διάγνωση παρουσίασαν μείωση στην πάροδο του χρόνου. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή της ΤΚΕ την δεκαετία 1980-1989 ήταν $54,71 \pm 28,51$ mm/h και παρουσίασε μείωση τις επόμενες δεκαετίες με αντίστοιχες μέσες τιμές: $51,38 \pm 27,9$ mm/h την περίοδο 1990-1999, $40,63 \pm 25,19$ mm/h την περίοδο 2000-2009 και $36,86 \pm 23,09$ mm/h την περίοδο 2010-2019 (γράφημα 8). Η CRP ομοίως ακολούθησε μια πτωτική πορεία με αρχική μέση τιμή την περίοδο 1980-1989 $27,23 \pm 31,6$ mg /L, $25,64 \pm 31,04$ mg/L την περίοδο 1990-1999, $23,82 \pm 34,04$ mg/L την περίοδο 2000-2009 και τελική μέση τιμή $16,05 \pm 25,04$ mg/L την τελευταία περίοδο της μελέτης (γράφημα 9) (πίνακας 20).

παράμετρος	Δεκαετία Διάγνωσης	Αριθμός μετρήσεων	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
ΤΚΕ ¹	1980-1989	392	54,71	28,512	51,88 - 57,54	6	140
	1990-1999	364	51,38	27,992	48,50 - 54,27	3	142
	2000-2009	354	40,63	25,196	37,99 - 43,26	3	138
	2010-2019	160	36,86	23,093	33,26 - 40,47	2	115
	Σύνολο	1.270	47,58	27,674	46,06 - 49,11	2	142
CRP ²	1980-1989	382	27,23	31,617	24,05 - 30,41	0	200
	1990-1999	344	25,64	31,042	22,34 - 28,93	0	220
	2000-2009	327	23,82	34,047	20,11 - 27,52	0	202
	2010-2019	149	16,05	25,044	12,00 - 20,11	0	171
	Σύνολο	1.202	24,46	31,560	22,68 - 26,25	0	220

Πίνακας 20. Μέσες τιμές ΤΚΕ και CRP ανά δεκαετία διάγνωσης. (¹mm/h, ² mg/L)



Γράφημα 8. Μέση τιμή ΤΚΕ ανά δεκαετία διάγνωσης ασθενών με PA



Γράφημα 9. Μέση τιμή CRP ανά δεκαετία διάγνωσης

2.3 Ανάλυση δεδομένων με βάση το φύλο

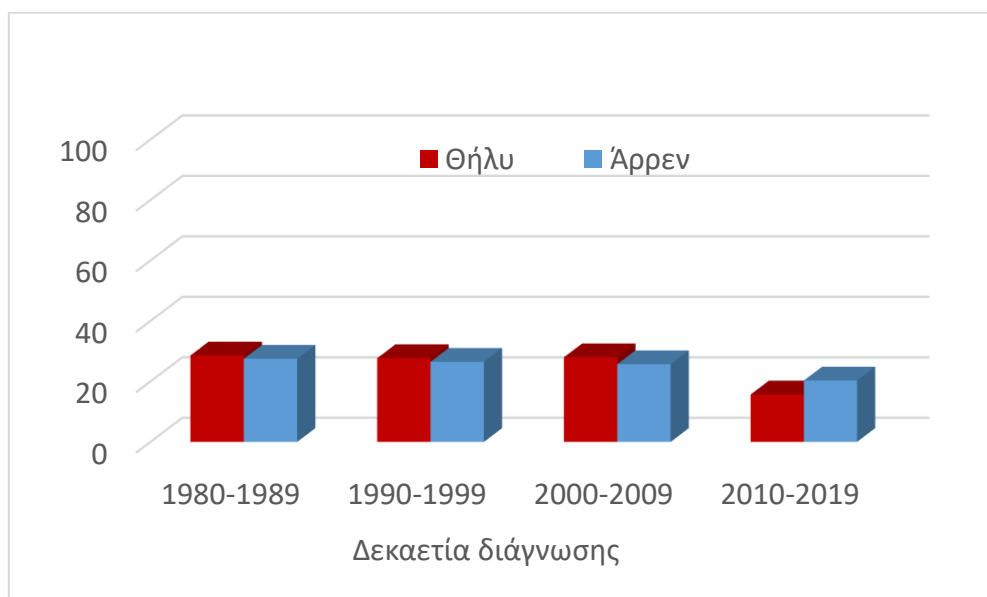
Με βάση το φύλο οι γυναίκες κατά τη διάγνωση είχαν μέση τιμή ΤΚΕ $48 \pm 27,75$ mm/h και οι άνδρες παρόμοια επίπεδα με μέση τιμή ΤΚΕ $46,62 \pm 27,42$ mm/h. Όμως, οι γυναίκες είχαν πιο χαμηλά επίπεδα CRP με μέση τιμή $21,84 \pm 28,58$ mg/L σε σχέση με τους άνδρες $31,32 \pm 31,32$ mg/L.

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται αναλυτικά με βάση το φύλο τα ποσοστά νεών περιστατικών με ΡΑ ανά δεκαετία διάγνωσης, ανά ηλικιακή ομάδα αλλά και τα δεδομένα για τα αντισώματα, την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα (πίνακας 21).

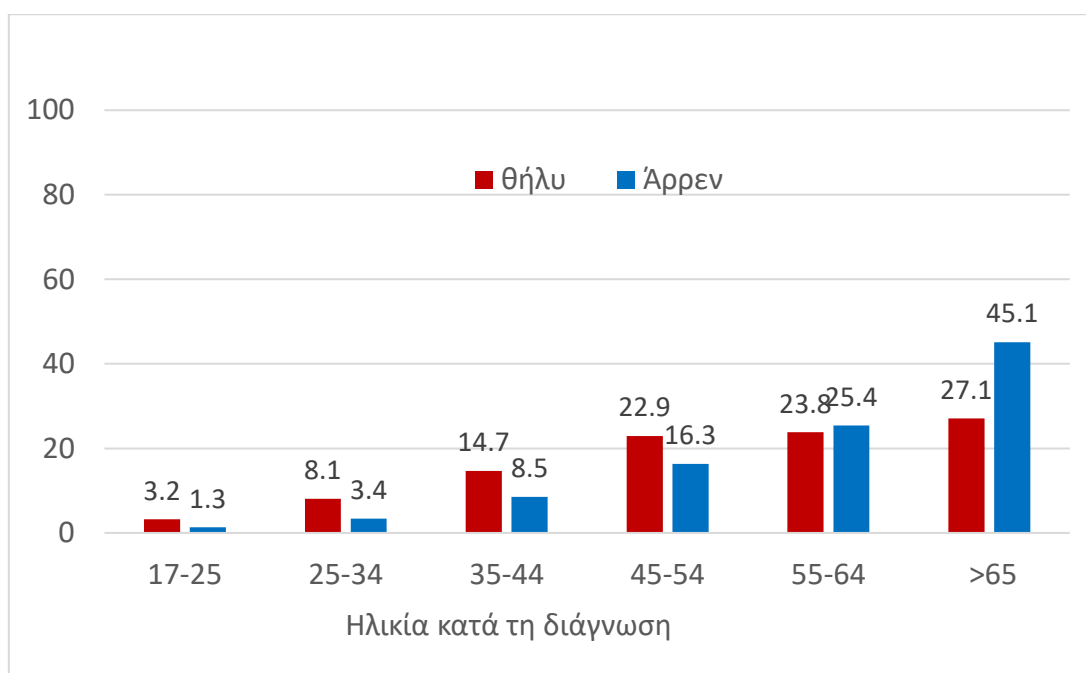
Παράμετροι		Φύλο		P value
		Θήλυ N (%)	Άρρεν N (%)	
Δεκαετία διάγνωσης	1980-1989	293 (28,6)	106 (27,5)	0,632
	1990-1999	283 (27,7)	102 (26,5)	0,638
	2000-2009	286 (28,0)	99 (25,7)	0,447
	2010-2019	161 (15,7)	78(20,3)	0,050
Ηλικιακές ομάδες	17-25	33 (3,2)	5(1,3)	
	25-34	83 (8,1)	13(3,4)	
	35-44	151(14,7)	33 (8,5)	
	45-54	235 (22,9)	63 (16,3)	
	55-64	244 (23,8)	98 (25,4)	
	>65	278 (27,1)	174 (45,1)	0,001
RF	Ναι	534 (54,4)	214 (58,8)	0,153
ACPA	Ναι	199 (52,8)	75 (57,7)	0,333
Κάπνισμα	Ενεργός καπνιστής	105 (12,3)	147 (43,2)	<0,001
	Πρώην καπνιστής	20 (2,3)	55 (16,2)	
	Μη καπνιστής	729 (85,4)	138 (40,6)	
Αλκοόλ	Όχι	772 (93,5)	207(62,9)	0,001
	Πρώην Πότης	0 (0,0)	10 (3,0)	
	Κοινωνικός πότης (2 ≤ποτά/εβδομάδα)	42 (5,1)	46 (14,0)	
	Τακτικός πότης (>2ποτά/εβδομάδα)	12 (1,5)	66 (20,1)	

Πίνακας 21. Νέα περιστατικά με ΡΑ ανά δεκαετία διάγνωσης με βάση το φύλο. Ανάλυση ανά ηλικιακή ομάδα, την παρουσία αντισωμάτων, την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα

Από τα δεδομένα του πίνακα 21 παρατηρείται την δεκαετία 2010-2019 μία μείωση στον αριθμό των γυναικών που διαγιγνώσκονται με ΡΑ έναντι όλων των προηγούμενων δεκαετιών 1980-1989, 1990-1999 και 2000-2009 (15,7%, έναντι 28,6%, 27,7%, 28%) με παράλληλη όμως μείωση και στα ποσοστά των ανδρών, p value 0,246) (γράφημα 10). Όσον αφορά την ηλικία κατά τη διάγνωση το μεγαλύτερο ποσοστό των ανδρών ήταν άνω των 65 (45,1%) όπως και οι γυναίκες αλλά σε πολύ μικρότερο ποσοστό (27,1%) (γράφημα 11).



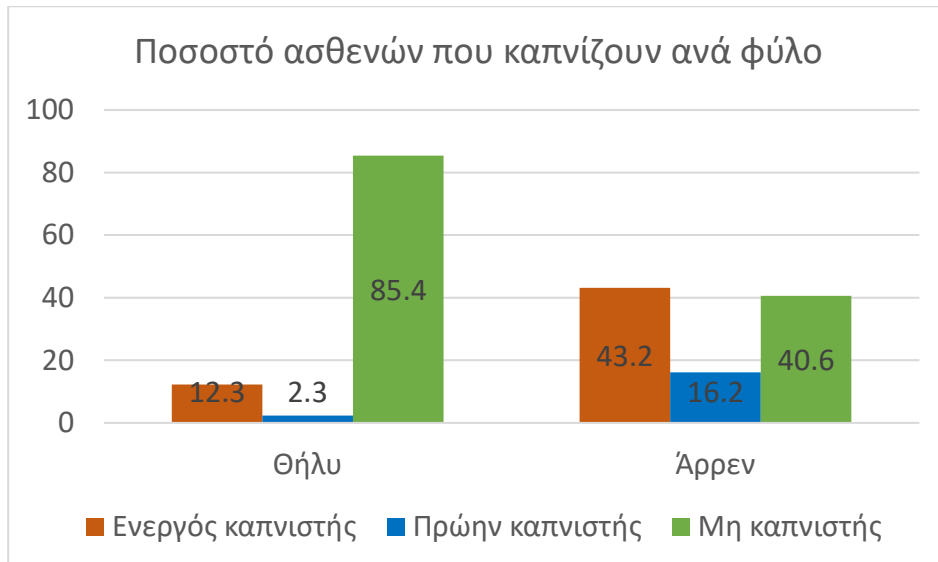
Γράφημα 10. Ποσοστά νέων περιστατικών με ΡΑ με βάση το φύλο ανά δεκαετία



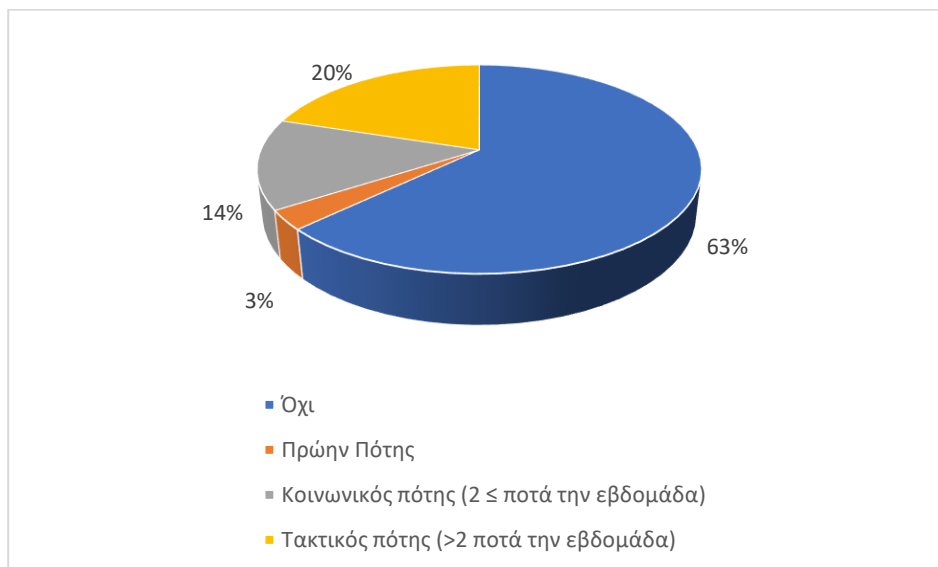
Γράφημα 11. Ποσοστά νέων περιστατικών με ΡΑ ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο

Τα ποσοστά RF και ACPA συνολικά ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δύο φύλα. Από τους υπό μελέτη παράγοντες κινδύνου οι γυναίκες ήταν σε πολύ μικρότερο ποσοστό ενεργές καπνίστριες (12,3%) ή πρώην καπνίστριες (2,3%) σε σχέση με τους άνδρες (43,2% και 16,2,

αντίστοιχα) (γράφημα 12). Σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ οι γυναίκες στην πλειοψηφία τους δεν έπιναν καθόλου (93,5%), ενώ οι άνδρες έκαναν κατανάλωση αλκοόλ σε ποσοστό 37.1% (γράφημα 13).



Γράφημα 12. Ποσοστά ενεργών, πρώην και μη καπνιστών ανά φύλο



Γράφημα 13. Ποσοστά ανδρών που καταναλώνουν αλκοόλ

Το συχνότερα αναφερόμενο γενικό σύμπτωμα κατά την έναρξη της νόσου ήταν το εμπύρετο σε ποσοστό 14,8% των γυναικών και σε ποσοστό 12,2% των ανδρών, ακολουθούμενο από τις μυαλγίες (1,8% γυναικών και 3,4% των ανδρών, αντίστοιχα) (πίνακας 22).

Γενικά συμπτώματα	Φύλο		p-value
	Θήλυ N (%)	Άρρεν N (%)	
Μυϊκή αδυναμία	20(2,0)	9 (2,3)	0,654
Κόπωση	4(0,4)	1 (0,3)	0,711
Μυαλγίες	18 (1,8)	13 (3,4)	0,066
Απώλεια Βάρους	3 (0,3)	2 (0,5)	0,525
Εμπύρετο	152 (14,8)	47 (12,2)	0,205

Πίνακας 22. Γενικά συμπτώματα κατά την έναρξη της PA.

Και στα δύο φύλα υπήρχαν συννοσηρότητες κατά τη διάγνωση της PA σε ποσοστό (45,2% για τις γυναίκες και 51,8% για τους άνδρες αντίστοιχα, p-value (0,026)). Στον πίνακα 23 φαίνεται αναλυτικά η συχνότητα συννοσηροτήτων. Με βάση τα στοιχεία η υπέρταση ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη συννοσηρότητα και για τα δυο φύλα. Στις γυναίκες η θυρεοειδοπάθεια ήταν η δεύτερη σε συχνότητα παρατηρούμενη συννοσηρότητα, ενώ στους άνδρες ο σακχαρώδης διαβήτης. Η δυσλιπιδαιμία ήταν 3^η σε συχνότητα συννοσηρότητα και για τα δυο φύλα.

Συννοσηρότητες	Φύλο		p-value
	Θήλυ N (%)	Άρρεν N (%)	
Σακχαρώδης Διαβήτης	69 (6,7)	37(9,6)	0,161
Υπέρταση	297 (29,0)	119 (30,8)	0,496
Δυσλιπιδαιμία	62 (6,0)	35 (9,1)	0,114
Στεφανιαία νόσος	6 (0,6)	13 (3,4)	<0,001
Στηθάγχη	1 (0,1)	3 (0,8)	0,032
Ασταθής στηθάγχη	0 (0,0)	0 (0,0)	
Έμφρακτο μυοκαρδίου	3 (0,3)	6 (1,6)	0,008
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	3 (0,3)	3 (0,8)	0,212
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	4 (0,4)	6(1,6)	0,020
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	10 (1,0)	22 (5,7)	<0,001
Θυρεοειδοπάθεια	84 (8,2)	8 (2,1)	<0,001
Οστεοπόρωση	20 (2,0)	3 (0,8)	0,120
Ηπατίτιδα Β	19 (1,9)	7 (1,8)	0,960
Ηπατίτιδα C	0 (0,0)	1 (0,3)	0,103
Συμπαγής όγκος	11 (1,1)	14 (3,6)	0,001
Αιματολογική κακοήθεια	2(0,2)	4 (1,0)	0,030
Σαρκοείδωση	1(0,1)	0 (0,0)	0,539

Πίνακας 23. Συννοσηρότητες ανά φύλο

Τέλος, και στα δύο φύλα υπήρχαν παρόμοια ποσοστά οικογενειακού ιστορικού νεοπλασίας και PA (πίνακας 24)

Οικογενειακό ιστορικό	Φύλο		
	Θήλυ N (%)	Άρρεν N (%)	p-value
Νεοπλασία	163 (15,9)	64 (16,6)	0,754
Συμπαγής όγκος	148 (14,5)	60 (15,5)	0,611
Αιματολογική κακοήθεια	14 (1,4)	7 (1,8)	0,539
PA	36 (3,5)	11 (2,8)	0,533

Πίνακας 24. Οικογενειακό ιστορικό νεοπλασίας και PA ανά φύλο

2.4 Συσχετίσεις

Μελετήθηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας διάγνωσης, του φύλου, της χρήσεως αλκοόλ και καπνού, των δεικτών φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ) καθώς και της θετικότητας των αυτοαντισωμάτων RF και ACPA.

Στον πίνακα 25 φαίνονται αναλυτικά οι πιθανές συσχετίσεις, όπου η κάθε συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων θετική ή αρνητική καθορίζεται από το πρόσημό της. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό της συσχέτισης είναι το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας (p-value) το οποίο δείχνει αν η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών μπορεί να θεωρηθεί ως αληθής ή οφείλεται σε τυχαίους παράγοντες. Ο συσχετισμός Pearson μετρά τη δύναμη και την κατεύθυνση μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών. Οι τιμές κυμαίνονται πάντα μεταξύ -1 (ισχυρή αρνητική σχέση) και +1 (ισχυρή θετική σχέση), ενώ η ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθορίζεται από τον πληθυσμό των μετρήσεων καθώς όσο περισσότερες είναι τόσο μεγαλύτερη αξία έχει και η ερμηνεία τους.

Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρατηρείται ότι η ηλικία διάγνωσης συσχετίζεται με το ανδρικό φύλο ($r=0,963$, $p<0,001$), την ΤΚΕ και τη CRP ($r=0,151$, $p<0,001$ και $r=0,119$, $p<0,001$, αντίστοιχα). Αντιθέτως, η ηλικία διάγνωσης παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τον RF ($r=-0,078$, $p<0,004$), γεγονός που ερμηνεύεται ως μείωση της θετικότητας του RF όσο η ηλικία διάγνωσης της PA αυξάνεται.

Το ανδρικό φύλο όπως αναφέρθηκε παρουσιάζει μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία διάγνωσης ($p < 0,001$), αλλά και με την αύξηση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP, $r=0,148$, $p < 0,001$ και $r=0,109$, $p < 0,001$ αντίστοιχα). Επομένως, στους άνδρες, σε σχέση με τις γυναίκες, αναμένεται μια τάση προς μια μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης καθώς και περισσότερο αυξημένων δεικτών φλεγμονής.

Για το αλκοόλ η ανάλυση έδειξε μια αρνητική συσχέτιση με το κάπνισμα ($r=-0,276$, $p < 0,001$), η οποία δεν είναι αληθοφανής καθώς σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με την αυξημένη χρήση καπνού. Ακόμη παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση με την CRP ($r=0,110$, $p=0,001$). Και στις δυο περιπτώσεις απαιτείται περαιτέρω ανάλυση για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Επιπλέον, για το κάπνισμα παρατηρείται μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία διάγνωσης ($p < 0,034$) και μια αρνητική συσχέτιση με τον RF ($p=0,016$).

Η ΤΚΕ όπως αναφέρθηκε παρουσιάζει μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία διάγνωσης ($r=0,151$, $p < 0,001$), το φύλο ($r=0,148$, $p < 0,001$), τη CRP ($r=0,498$, $p < 0,001$) και τον RF ($r=0,164$, $p < 0,001$). Η ερμηνεία που μπορεί να δοθεί σε αυτή την περίπτωση είναι ότι η αύξηση της ΤΚΕ σχετίζεται με τη μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης, το ανδρικό φύλο, την αύξηση της CRP και την θετικότητα του RF.

Ο RF εκτός από την αρνητική συσχέτιση που έχει με την ηλικία διάγνωσης, παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με το κάπνισμα ($r=-0,071$, $p=0,016$), ενώ έχει θετική συσχέτιση με την ΤΚΕ ($r=0,164$, $p < 0,001$) και τα θετικά ACPA ($r=0,521$, $p < 0,001$).

Τέλος, τα ACPA παρουσιάζουν μια θετική συσχέτιση με τον RF ($r=0,521$, $p < 0,001$).

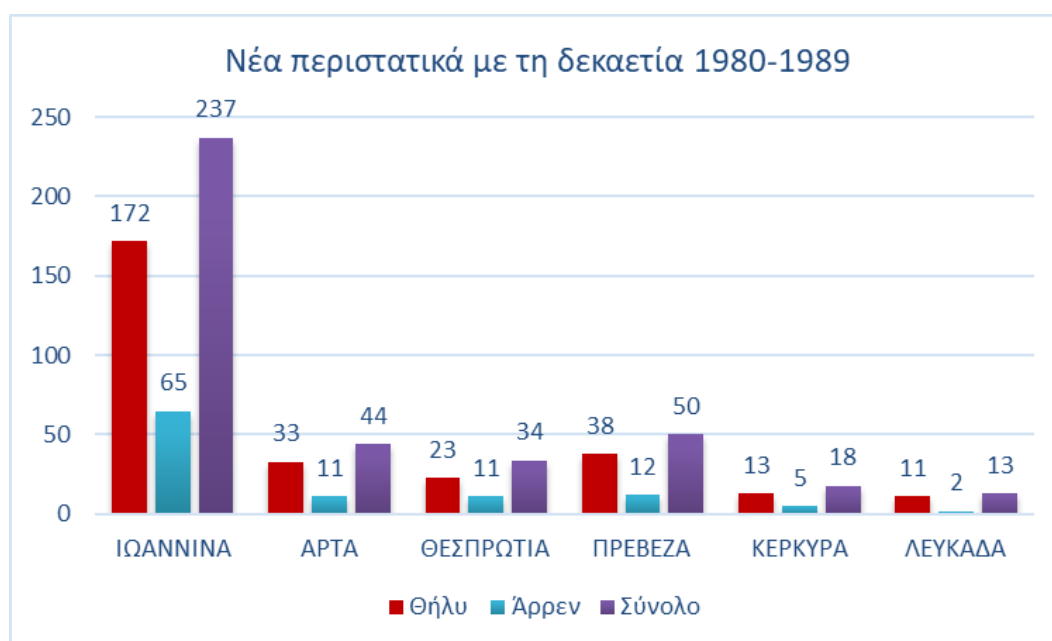
		Ηλικία διάγνωσης	Φύλο	Αλκοόλ	Κάπνισμα	ΤΚΕ	CRP	RF	ACPA
Ηλικία διάγνωσης	Pearson Correlation	1	0,963**	0,029	0,061*	0,151**	0,119**	-0,078**	-0,044
	Sig.(2-tailed)		0,000	0,322	0,034	0,000	0,000	0,004	0,325
	N	1411	1410	1155	1194	1273	1205	1345	507
Φύλο	Pearson Correlation	0,963**	1	0,033	0,057	0,148**	0,109**	-,054*	-0,010
	Sig.(2-tailed)	0,000		0,265	0,051	0,000	0,000	0,049	0,815
	N	1410	1410	1154	1193	1272	1204	1344	506
Αλκοόλ	Pearson Correlation	0,029	0,033	1	-0,276**	-0,009	0,110**	0,008	0,068
	Sig.(2-tailed)	0,322	0,265		0,000	0,770	0,001	0,799	0,165
	N	1155	1154	1155	1148	1051	987	1109	422
Κάπνισμα	Pearson Correlation	0,061*	0,057	-0,276**	1	0,050	-0,052	-0,071*	-0,070
	Sig.(2-tailed)	0,034	0,051	0,000		0,098	0,095	0,016	0,143
	N	1194	1193	1148	1194	1082	1018	1146	435
ΤΚΕ	Pearson Correlation	0,151**	0,148**	-0,009	0,050	1	0,498**	0,164**	0,097
	Sig.(2-tailed)	0,000	0,000	0,770	0,098		0,000	0,000	0,053
	N	1273	1272	1051	1082	1273	1200	1227	401
CRP	Pearson Correlation	0,119**	0,109**	0,110**	-0,052	0,498**	1	0,042	0,005
	Sig.(2-tailed)	0,000	0,000	0,001	0,095	0,000		0,151	0,922
	N	1205	1204	987	1018	1200	1205	1170	375
RF	Pearson Correlation	-0,078**	-0,054*	0,008	-0,071*	0,164**	0,042	1	0,521**
	Sig.(2-tailed)	0,004	0,049	0,799	0,016	0,000	0,151		0,000
	N	1345	1344	1109	1146	1227	1170	1345	497
ACPA	Pearson Correlation	-0,044	-0,010	0,068	-0,070	0,097	0,005	0,521**	1
	Sig.(2-tailed)	0,325	0,815	0,165	0,143	0,053	0,922	0,000	
	N	507	506	422	435	401	375	497	507
** . Η συσχέτιση είναι σημαντική σε επίπεδο 0,01 (2-tailed).									
* . Η συσχέτιση είναι σημαντική σε επίπεδο 0,05 (2-tailed).									

Πίνακας 25. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας διάγνωσης, του φύλου, περιβαλλοντικών παραγόντων (κάπνισμα – αλκοόλ) καθώς και δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ – CRP) και ανοσολογικού προφίλ (RF – ACPA) ασθενών με ΡΑ.

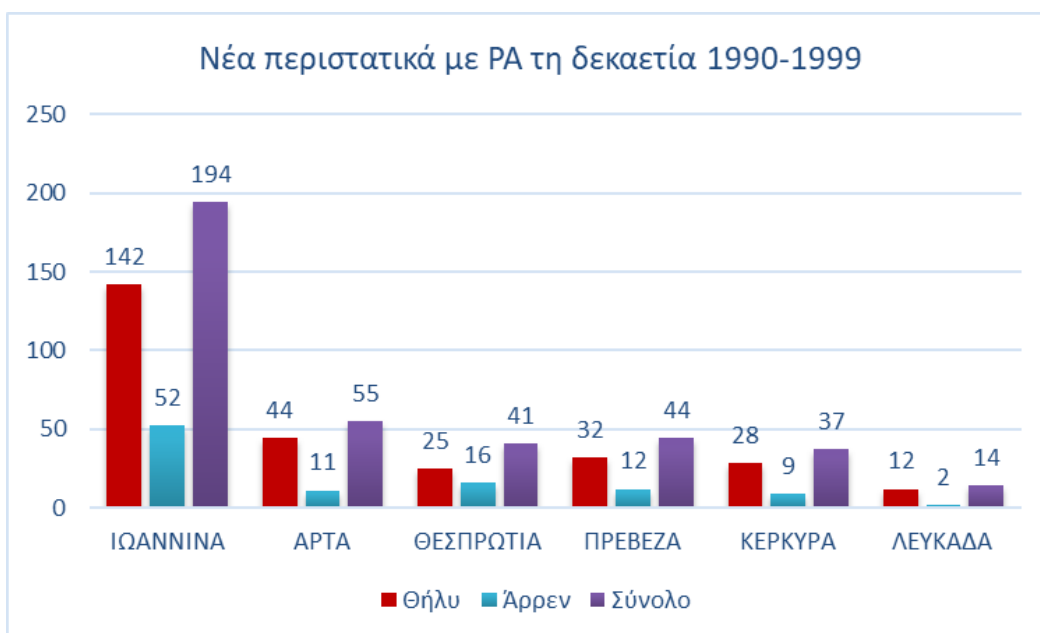
Κεφάλαιο 3. Επίπτωση ΡΑ στη ΒΔ Ελλάδα στη διάρκεια 40 ετών (1980 μέχρι και το 2019)

3.1 Κατανομή νέων περιστατικών ανά δεκαετία μελέτης

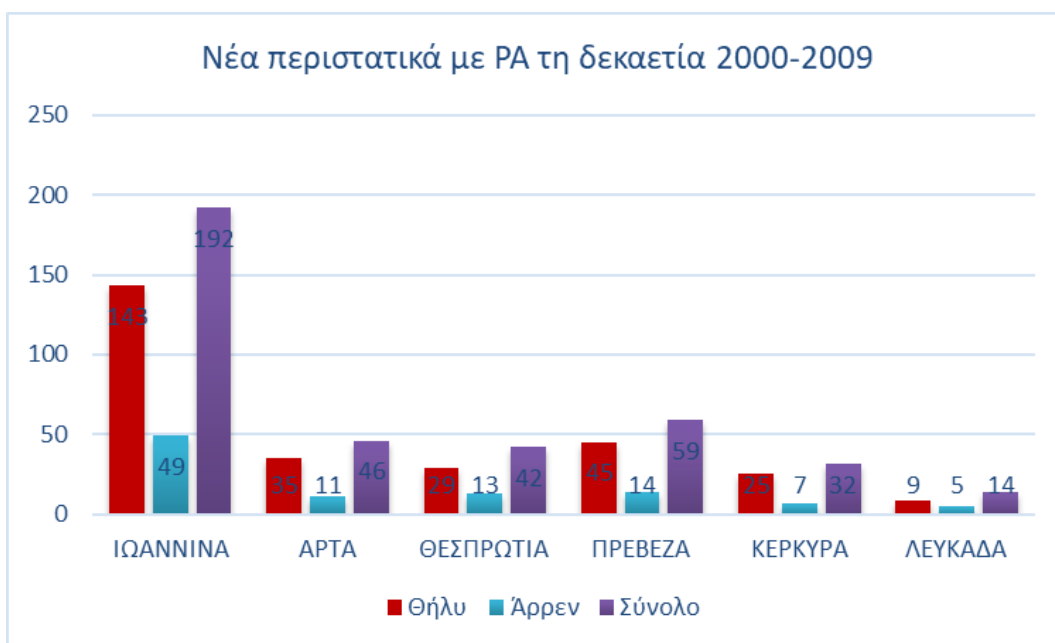
Στα ακόλουθα γραφήματα παρουσιάζεται αναλυτικά η κατανομή των νέων περιστατικών με ΡΑ ανά δεκαετία μελέτης και με βάση το νομό διαμονής των ασθενών (νομός Ιωαννίνων, Άρτας, Θεσπρωτίας, Πρεβέζης, Κέρκυρας και Λευκάδας) (γράφημα 14,15,16,17).



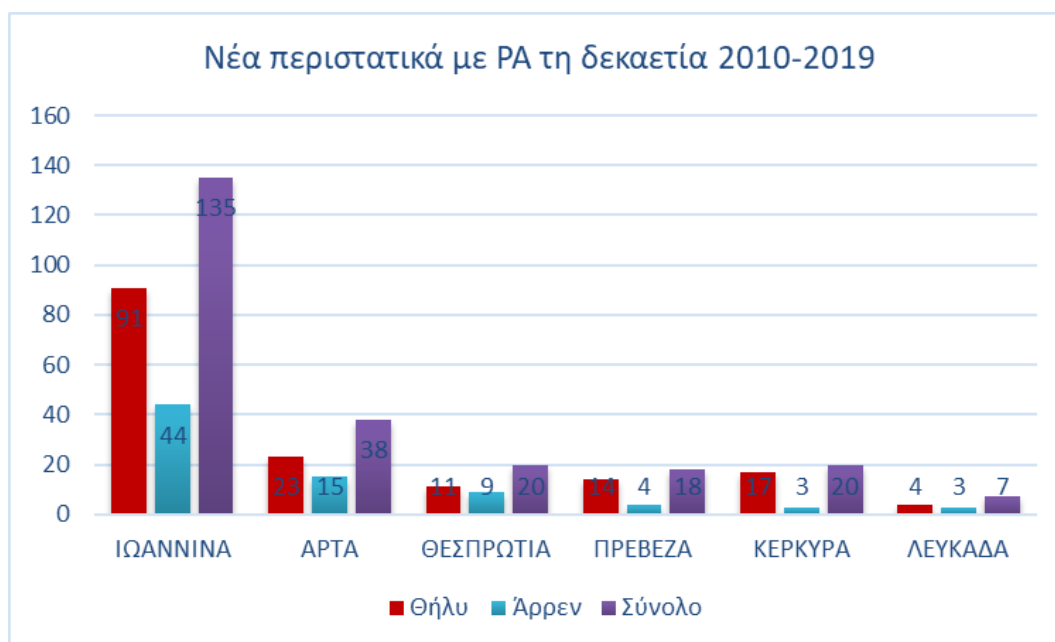
Γράφημα 14. Νέα περιστατικά με ΡΑ κατά τη δεκαετία 1980-1989 ανά νομό διαμονής των ασθενών



Γράφημα 15. Νέα περιστατικά με ΡΑ κατά τη δεκαετία 1990-1999 ανά νομό διαμονής των ασθενών



Γράφημα 16. Νέα περιστατικά με ΡΑ κατά τη δεκαετία 2000-2009 ανά νομό διαμονής των ασθενών



Γράφημα 17. Νέα περιστατικά με ΡΑ κατά τη δεκαετία 2010-2019 ανά νομό διαμονής των ασθενών

3.2 Μέση ετήσια επίπτωση ΡΑ ανά δεκαετία μελέτης

Η μέση ετήσια επίπτωση της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια ACR TOY 1987 ανά 100.000 κατοίκους βρέθηκε και για τα δύο φύλα 11,7 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους για τη δεκαετία 1980-1989, 10,4 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους για τη δεκαετία 1990-1999, 9,8 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2000-2009 και 6,1 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2010-2019 (πίνακας 26). Η μέση ετήσια επίπτωση της νόσου στους ασθενείς με θετικό RF βρέθηκε ότι είναι 8,3 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους για τη δεκαετία 1980-1989, 5,8 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους για τη δεκαετία 1990-1999, 4,6 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2000-2009 και 1,7 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2010-2019. Στον πίνακα 26 παρουσιάζονται αναλυτικά η επίπτωση ανά δεκαετία για τις γυναίκες και τους άνδρες και συνολικά, καθώς και για τους ασθενείς με RF θετικό και RF αρνητικό.

Επίπτωση PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 1987 ανά 100.000 κατοίκους (95% CI)				
Ομάδα	Δεκαετία διάγνωσης	Θήλυ	Άρρεν	Συνολικά
Συνολικά	1980-1989	16,6 (15-19)	6,5 (5-8)	11,7 (11-13)
	1990-1999	14,8 (13-17)	5,6 (5-7)	10,4 (9-11)
	2000-2009	14,2 (13-16)	5,2 (4-6)	9,8 (9-11)
	2010-2019	7,9 (7-9)	4,1 (3-5)	6,1 (5-7)
Θετικός RF	1980-1989	11,8 (10-14)	4,4 (3-6)	8,3 (7-9)
	1990-1999	8,5 (7-10)	3,1 (2-4)	5,8 (5-7)
	2000-2009	6,3 (5-7)	2,8 (2-4)	4,6 (4-5)
	2010-2019	1,8 (1-3)	1,6 (1-2)	1,7 (1-2)
Αρνητικός RF	1980-1989	4,6 (4-6)	1,8 (1-3)	3,3 (3-4)
	1990-1999	6,1 (5-7)	1,9 (1-3)	4,1 (3-5)
	2000-2009	6,7 (6-8)	2,1 (2-3)	4,5 (4-5)
	2010-2019	5,7 (5-7)	2,3 (2-3)	4,0 (3-5)

Πίνακας 26. Μέση ετήσια επίπτωση νέων περιστατικών με PA με βάση τα κριτήρια κατάταξης ACR του 1987 ανά 10⁵ κατοίκους (95% CI)

Με βάση τα ευρήματα προκύπτει μια σημαντική μείωση της επίπτωσης της PA και για τα δύο φύλα, αλλά και συνολικά. Η ίδια μείωση της επίπτωσης αφορά και τους ασθενείς που έχουν θετικό RF.

Αντιθέτως, παρατηρείται μια αύξηση της επίπτωσης στους ασθενείς με RF αρνητικό, στους οποίους η μέση ετήσια επίπτωση της νόσου βρέθηκε ότι είναι 3,3 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους για τη δεκαετία 1980-1989, 4,1 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους για τη δεκαετία 1990-1999, 4,5 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2000-2009 και 4,0 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2010-2019. Στις γυναίκες με αρνητικό RF η αύξηση της μέσης ετήσιας επίπτωσης παρουσιάζει μικρές διακυμάνσεις ανά δεκαετία, ενώ στους άνδρες με αρνητικό RF παρατηρείται μια σταθερά αυξανόμενη μέση ετήσια επίπτωση από 1,8 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 1980-1989, σε 1,9 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 1990-1999, 2,1 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2000-2009 και 2,3 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2010-2019.

3.3 Μέση ετήσια επίπτωση ανά δεκαετία και ανά νομό στην περιοχή μελέτης

Η παρούσα μελέτη στηρίχθηκε στις καταγραφές από ένα κέντρο αναφοράς για τη ΡΑ. Για να ελεγχθεί η αξιοπιστία των ευρημάτων και να αποφευχθούν προκαταλήψεις σχετιζόμενες με την πιθανή ανεπαρκή καταγραφή των νέων περιστατικών έγινε περαιτέρω υπολογισμός της επίπτωσης ανά νομό διαμονής σε κάθε δεκαετία ανά φύλο και συνολικά (πίνακας 27).

Με βάση τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε κυρίως στους νομούς Ιωαννίνων, Θεσπρωτίας και Λευκάδας μείωση της επίπτωσης σταδιακά από την δεκαετία 1980-1989 μέχρι την 4^η δεκαετία μελέτης και στα δυο φύλα και συνολικά. Ειδικά για τον νομό Ιωαννίνων που έχει και τον περισσότερο πληθυσμό στην περιοχή μελέτης με πάνω από 100.000 κατοίκους η μείωση της συνολικής επίπτωσης ήταν σημαντική. Έτσι, η μέση ετήσια επίπτωση υπολογίστηκε ότι ήταν 20,8 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 1980-1989, 15,2 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 1990-1999, 13,8 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2000-2009 και 9,4 νέα περιστατικά /10⁵ κατοίκους τη δεκαετία 2010-2019.

Νομός	Δεκαετία	Θήλυ	Άρρεν	Συνολικά
Ιωαννίνων	1980-1989	29,1 (25-34)	11,8 (9-15)	20,8 (18-24)
	1990-1999	21,6 (18-25)	8,4 (6-11)	15,2 (13-18)
	2000-2009	19,9 (17-24)	7,3 (5-10)	13,8 (12-16)
	2010-2019	12,3 (10-15)	6,4 (5-9)	9,4 (8-11)
Άρτας	1980-1989	10,9 (8-15)	3,9 (2-7)	7,6 (6-10)
	1990-1999	1,4 (9-18)	3,7 (2-7)	9,1 (7-12)
	2000-2009	11,6 (8-16)	3,7 (2-7)	7,7 (6-10)
	2010-2019	7,7 (5-12)	5,3 (3-9)	6,6 (5-9)
Θεσπρωτίας	1980-1989	14,7 (9-22)	7,5 (4-13)	11,8 (8-15)
	1990-1999	14,8 (10-22)	9,5 (5-15)	12,1 (9-16)
	2000-2009	15,9 (11-20)	7,2 (4-12)	11,6 (8-16)
	2010-2019	5,9 (3-10)	4,9 (2-9)	5,4 (3-8)
Πρέβεζας	1980-1989	17,9 (13-25)	6,0 (3-11)	12,2 (9-16)
	1990-1999	13,9 (10-20)	5,3 (3-9)	9,7 (7-13)
	2000-2009	18,6 (14-25)	5,9 (3-10)	12,4 (9-16)
	2010-2019	5,7 (3-10)	1,7 (0-4)	3,7 (2-6)
Κέρκυρας	1980-1989	3,2 (2-5)	1,4 (0-3)	2,3 (1-4)
	1990-1999	6,2 (4-9)	2,2 (1-4)	4,3 (3-6)
	2000-2009	5,4 (3-8)	1,6 (1-3)	3,5 (2-5)
	2010-2019	3,7 (2-6)	0,7 (0-2)	2,3 (1-4)
Λευκάδας	1980-1989	12,9 (6-23)	2,5 (0-9)	7,9 (4-13)
	1990-1999	13,7 (7-24)	2,3 (0-8)	8,0 (4-13)
	2000-2009	9,5 (4-18)	5,2 (2-12)	7,3 (4-12)
	2010-2019	4,0 (1-10)	3,0 (1-9)	3,5 (1-7)

Πίνακας 10. Επίπτωση νέων περιστατικών με ΡΑ με βάση τα κριτήρια κατάταξης ACR του 1987 ανά 10⁵ κατοίκους (95% CI) ανά νομό διαμονής, για κάθε φύλο και συνολικά.

3.4 Επίπτωση νέων περιστατικών με PA προτυπωμένα για την ηλικία και το φύλο

Η επίπτωση νέων περιστατικών με PA ανά δεκαετία διάγνωσης προτυπωμένα για την ηλικία και το φύλο παρουσιάζεται στους πίνακες 28, 29 και 30.

Επίπτωση PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 1987 ανά 10 ⁵ κατοίκους (95% CI)						
Θήλυ	Ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση					
Δεκαετία	17-25	25-34	35-44	45-54	55-64	> 65
1980-1989	3,8 (2-7)	10,9 (7-16)	18,1 (13-24)	26,7 (21-33)	28,1 (22-35)	11,3 (8-15)
1990-1999	4,8 (3-8)	8,2 (5-12)	14,4 (10-19)	27,8 (22-35)	21,7 (17-28)	12,7 (10-16)
2000-2009	3,8 (2-7)	5,9 (3-9)	12,1 (9-17)	18,3 (14-24)	22,3 (17-28)	17,9 (15-22)
2010-2019	0,9 (0-3)	3,8 (2-7)	6,2 (4-10)	8,3 (5-12)	11,3 (8-16)	11,4 (9-15)

Πίνακας 28. Επίπτωση PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 1987 ανά 10⁵ κατοίκους (95% CI) για τις γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα στην πάροδο των 4 δεκαετιών μελέτης

Επίπτωση PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 1987 ανά 10 ⁵ κατοίκους (95% CI)						
Άρρεν	Ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση					
Δεκαετία	17-25	25-34	35-44	45-54	55-64	> 65
1980-1989	1,3 (0-4)	1,4 (0-4)	4,6 (3-8)	6,9 (4-11)	11,5 (8-17)	12,1 (9-17)
1990-1999	0,8 (0-3)	0,9 (0-3)	4,5 (2-7)	4,5 (2-8)	9,8 (7-14)	11,3 (8-15)
2000-2009	0	1,3 (0-3)	1,2 (0-3)	6,9 (4-10)	7,8 (5-12)	10,4 (8-14)
2010-2019	0	0,7 (0-2)	0,6 (0-2)	2,8 (1-5)	6,2 (4-10)	9,7 (7-13)

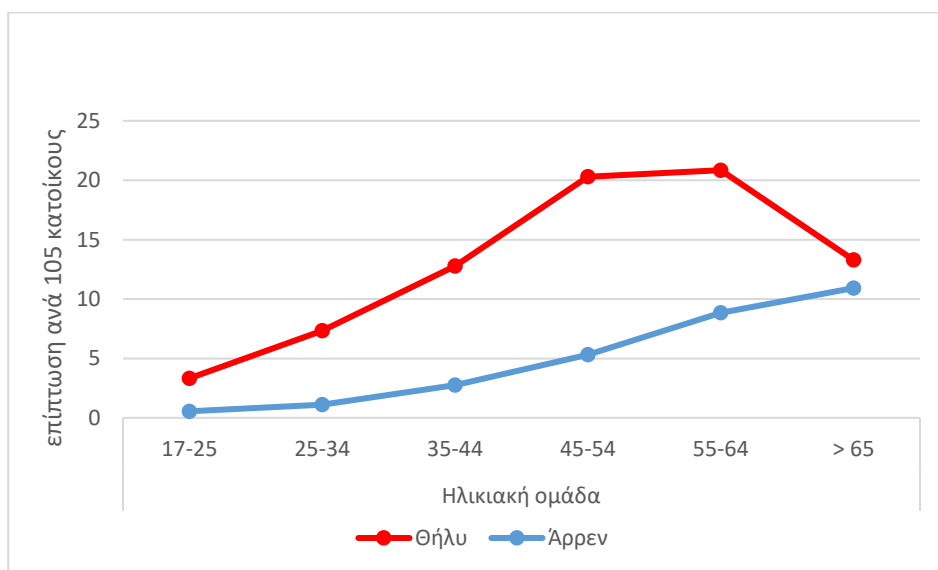
Πίνακας 29. Επίπτωση PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 1987 ανά 10⁵ κατοίκους (95% CI) για τους άνδρες ανά ηλικιακή ομάδα στην παροδο των 4 δεκαετιών μελέτης

Επίπτωση PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 1987 ανά 10 ⁵ κατοίκους (95% CI)						
Συνολικά	Ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση					
Δεκαετία	17-25	25-34	35-44	45-54	55-64	> 65
1980-1989	2,5 (1-4)	5,8 (4-8)	10,7 (8-14)	17,1 (14-21)	19,5 (16-24)	10,6 (8-12)
1990-1999	2,9 (2-5)	4,4 (3-6)	9,0 (7-12)	15,3 (12-19)	16,0 (13-21)	11,2 (9-14)
2000-2009	2,1 (1-4)	3,6 (2-6)	6,6 (5-9)	12,4 (10-16)	14,7 (12-18)	14,2 (12-17)
2010-2019	0,5 (0-2)	2,2 (1-4)	3,4 (2-5)	5,5 (4-8)	8,7 (6-11)	10,6 (9-13)

Πίνακας 30. Επίπτωση PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 1987 ανά 10⁵ κατοίκους (95% CI) συνολικά και για τα δύο φύλα ανά ηλικιακή ομάδα στην πάροδο των 4 δεκαετιών μελέτης

Η μέση ετήσια επίπτωση PA ήταν υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα 56-64 ετών για τις γυναίκες (πίνακας 28) και στην ηλικιακή ομάδα > 65 ετών για τους άνδρες (πίνακας 29). Τέλος, η ηλικία αιχμής της εμφάνισης της PA και για τα δυο φύλα ήταν 56-64 ετών τις δεκαετίες 1980-1989, 1990-1999 και 2000-2009, ενώ την τελευταία δεκαετία καταγραφής 2010-2019 η ηλικία αιχμής ήταν > 65 έτη (πίνακας 30).

Η μέση ετήσια επίπτωση PA προτυπωμένη για την ηλικία για τις γυναίκες και τους άνδρες για την περίοδο 1980-2019 απεικονίζονται στο γράφημα 18.



Γράφημα 18. Μέση ετήσια επίπτωση PA προτυπωμένη για την ηλικία για τις γυναίκες και τους άνδρες για την περίοδο 1980-2019.

3.5 The chi-square test for trend in proportions (χ^2 -test για τάση σε αναλογίες)

Για να ελέγξουμε εάν η τάση στη μείωση της επίπτωσης στην πάροδο του χρόνου ήταν στατιστικά σημαντική εφαρμόσαμε χ^2 -test για τάση σε αναλογίες (γνωστό και ως Cochran-Armitage test for trend) ανά δεκαετία διάγνωσης.

Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε έλεγχος για τα νέα περιστατικά PA:

- συνολικά και για τα δυο φύλα ανά δεκαετία διάγνωσης
- συνολικά και για τα δυο φύλα με θετικό RF ανά δεκαετία διάγνωσης
- συνολικά και για τα δυο φύλα ανά νομό και ανά δεκαετία διάγνωσης.

Στον πίνακα 31 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Από την ανάλυση φάνηκε ότι η παρατηρούμενη μείωση της επίπτωσης συνολικά στην πάροδο του χρόνου είναι στατιστικά σημαντική (p -value<0,001). Το ίδιο φάνηκε και για την μείωση της επίπτωση των νέων περιστατικών PA με θετικό RF από το 1980 μέχρι το 2019 (p -value<0,001).

Για την επίπτωση επιμέρους σε κάθε νομό φάνηκε ότι η αλλαγή της επίπτωσης στον νομό Ιωαννίνων και στον νομό Πρέβεζας είναι στατιστικά σημαντική (p -value<0,001 και p -value=0,0003, αντίστοιχα), ενώ στους νομούς Άρτας και Θεσπρωτίας δεν είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,38 και p -value=0,0177, αντίστοιχα). Για τον νομό Λευκάδας η παρατηρούμενη μεταβολή πλησιάζει το κατώφλι του στατιστικού ορίου (p -value=0,09).

Ανά δεκαετία διάγνωσης (συνολικά)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 62,373, df = 1, p-value <0,001
Ανά δεκαετία διάγνωσης ασθενείς με θετικό RF (και για τα δυο φύλα)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 161, df = 1, p-value < 0,001
Ανά δεκαετία διάγνωσης (συνολικά- Περιστατικά από το νομό Ιωαννίνων)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 54,717, df = 1, p-value <0,001
Ανά δεκαετία διάγνωσης (συνολικά-Περιστατικά από τον νομό Άρτας)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 0,73977, df = 1, p-value = 0,3897
Ανά δεκαετία διάγνωσης(συνολικά-Περιστατικά από τον νομό Θεσπρωτίας)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 5,6253, df = 1, p-value = 0,0177
Ανά δεκαετία διάγνωσης (συνολικά -Περιστατικά από τον νομό Πρέβεζας)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 12,699, df = 1, p-value = 0,0003659
Ανά δεκαετία διάγνωσης (συνολικά-Περιστατικά από τον νομό Κέρκυρας)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 0,1778, df = 1, p-value = 0,6733
Ανά δεκαετία διάγνωσης (συνολικά-Περιστατικά από τον νομό Λευκάδας)
scores: 1 2 3 4
X-squared = 2,8293, df = 1, p-value = 0,09256

Πίνακας 31. Chi-squared Test for Trend in Proportions ανά δεκαετία διάγνωσης

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην Ελλάδα που διερεύνησε τη συχνότητα εμφάνισης ΡΑ στην πάροδο του χρόνου. Στο παρελθόν, η επίπτωση της νόσου έχει αναφερθεί στη ΒΔ Ελλάδα οι δείκτες ετήσιας επίπτωσης στη ΒΔ, κατά την περίοδο 1987-1995, που κυμαίνονται από 0,15 έως 0,36 / 1.000 κατοίκους [402]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας παρατηρήθηκε μια συνολική μείωση της επίπτωσης της ΡΑ από το 1980 έως το 2019, με ταυτόχρονη τάση προς λιγότερο θετική σε RF νόσο. Περαιτέρω υπο-ανάλυση σε κάθε μία από τις έξι περιοχές που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη επιβεβαιώνει τα αρχικά μας ευρήματα. Αποκαλύπτει μια παράλληλη μείωση μεταξύ της συνολικής επίπτωσης στη ΒΔ Ελλάδα και της συχνότητας που παρατηρήθηκε κυρίως στο νομό Ιωαννίνων, την περιοχή με τον μεγαλύτερο πληθυσμό στην μελετώμενη περιοχή, με πάνω από 100.000 κατοίκους.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες από πληθυσμούς στη Φινλανδία [333], τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) [334] και την Ιαπωνία [335]. Επιπλέον, μια μελέτη από τους Ινδιάνους Pima στις ΗΠΑ, τη φυλή που έχει καταγράψει έναν από τους υψηλότερους επιπολασμούς για τη νόσο, υπολόγισε μείωση 57%, μεταξύ του 1965 και του 1990, στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου που σχετιζόταν με την ηλικία μεταξύ των γυναικών μετά την προσαρμογή στην από του στόματος αντισύλληψη, τη χρήση οιστρογόνων και το ιστορικό εγκυμοσύνης [330].

Ωστόσο, μια τάση για μειωμένη επίπτωση της νόσου δεν έχει παρατηρηθεί σε όλες τις μελέτες. Ορισμένες πρόσφατες δημοσιεύσεις υποδηλώνουν σταθερή ή αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ΡΑ με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, σε μια μελέτη από την Νορβηγία, η επίπτωση της ΡΑ παρέμεινε αμετάβλητη για 5-10 χρόνια [336], ενώ στη Σουηδία, η συνολική επίπτωση της νόσου την περίοδο 2006 έως 2008 ήταν υψηλή με 41 νέα κρούσματα / 100.000 κατοίκους και σταθερή, παρά τη σημαντική ετερογένεια στην κλινική εικόνα των περιστατικών [337]. Αύξηση της επίπτωσης από το 1995 έως το 2007 σε γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων έχει αναφερθεί στην πόλη Ρότσεστερ των ΗΠΑ [325]. Επίσης, στη Δανία, η επίπτωση της νόσου αυξήθηκε από 45 / 100.000 σε 78 / 100.000 πληθυσμό, μεταξύ 1995 και 2001 [339]. Τέλος, με βάση τη μελέτη της παγκόσμιας

επιβάρυνσης από ασθένειες το 2017 από τους Safiri et al. [322], η επίπτωση της ΡΑ αυξήθηκε κατά 8,2% (95% CI 5,9 σε 10,5) μεταξύ 1990 και 2017, όπου η προσθήκη νέων περιστατικών ήταν διαφορετική από κάθε γεωγραφική περιοχή.

Στην χώρας μας, και ιδιαίτερα στην περιοχή της ΒΔ Ελλάδας, με βάση την παρούσα μελέτη παρατηρείται μια αξιοσημείωτη μείωση της επίπτωσης της ΡΑ. Αυτή η τάση πιθανά να σχετίζεται με κλινικές, ορολογικές και γενετικές διαφορές που παρατηρούνται στον ελληνικό πληθυσμό σε σύγκριση με τις χώρες της Βόρειας Ευρώπης καθώς και με σημαντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, η υπάρχουσα βιβλιογραφία καταδεικνύει τη σημαντική επιρροή τους στην εμφάνιση και την κλινική έκφραση της ΡΑ [369,405]. Ωστόσο, στην Ελλάδα οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν μικρή συσχέτιση με τα αντιγόνα HLA-DR1 και DR4 [406], και τα αλληλόμορφα HLA-DRB έχουν βρεθεί μόνο στο 43,5% Ελλήνων με ΡΑ σε σύγκριση με το 83% ασθενών με ΡΑ από τη Βόρεια Ευρώπη [407]. Ακόμη, το HLA-DR4 δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια, τη σοβαρότητα της νόσου ή τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με ΡΑ στη χώρα μας [384]. Σε συνδυασμό και με την παρατηρούμενη στην παρούσα μελέτη σταδιακή μείωση της επίπτωσης της RF-θετικής ΡΑ, αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν μια πιθανή λιγότερο σοβαρή έκφραση της νόσου στους Έλληνες ασθενείς.

Κάποιες άλλες πιθανές ερμηνείες που υποστηρίζουν τη μείωση της επίπτωσης της νόσου στην παρούσα μελέτη σχετίζονται με τις περιβαλλοντικές συνθήκες και τον τρόπο ζωής, όπως είναι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ.

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν περιγραφεί στη ΡΑ. Η ποσότητα αλλά και η διάρκεια χρήσης του τσιγάρου έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου [408]. Σε μια μετα-ανάλυση από τους Sugiyama et al.[53], οι ερευνητές έδειξαν ότι το κάπνισμα είναι πράγματι ένας παράγοντας κινδύνου για αρθρίτιδα, ιδιαίτερα σε άνδρες με θετικό RF και τους βαρείς καπνιστές.

Οι δραματικές αλλαγές στη συμπεριφορά του καπνίσματος στο δεύτερο μισό του 20ού αιώνα πιθανότατα σχετίζονται με την παρατηρούμενη μείωση της επίπτωσης της ΡΑ σε

πολλές από τις περιγραφόμενες μελέτες παγκοσμίως [409]. Ωστόσο, στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας, το ενεργό κάπνισμα μειώνεται πολύ αργά: από το 42% του πληθυσμού το 2008 στο 37% των Ελλήνων το 2017 [410]. Στην παρούσα μελέτη 21,1 % των νέων περιστατικών με ΡΑ ήταν ενεργοί καπνιστές. Παρόλο που τα ποσοστά ενεργών καπνιστών ήταν χαμηλά σε όλες τις δεκαετίες, η σταδιακή μείωση των μη καπνιστών από 76,7% τη δεκαετία 1980-1989 σε 63,3% τη δεκαετία 2010-2019 δεν μπορεί να εξηγηθεί. Πιθανά σχετίζεται με την ταυτόχρονη στατιστικά σημαντική αύξηση των πρώην καπνιστών από 3,4% τη δεκαετία 1980-1989 σε 14,6% την δεκαετία 2010-2019 (p -value<0,001). Καθώς μόλις το 14,6% γυναικών κάπνιζαν (ενεργές και πρώην καπνίστριες) σε αυτή τη μελέτη, οι οποίες στο σύνολό τους αποτέλεσαν το μεγαλύτερο ποσοστό του υπό μελέτη πληθυσμού, δεν μπορεί να δοθεί κάποια σαφής ερμηνεία με βάση το κάπνισμα και χρειάζεται περαιτέρω συσχέτιση των ευρημάτων με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, γεγονός που υπερβαίνει το σκοπό της παρούσας μελέτης.

Όσον αφορά το αλκοόλ, η μέτρια κατανάλωση έχει βρεθεί αντιστρόφως συνδεδεμένη με την εμφάνιση της ΡΑ σε αρκετές μελέτες [411,412]. Στη μελέτη μας, ο αριθμός των ασθενών που καταγράφηκαν ότι έκαναν τακτική ή περιστασιακή χρήση αλκοόλ ήταν μικρός και αφορούσε σε μεγαλύτερο ποσοστό τους άνδρες. Στους ασθενείς που είχαν περιστασιακή-μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (≤ 2 ποτά /εβδομάδα) υπήρχε μια αύξηση από 1,7% τη δεκαετία 1980-1989 σε 11,4% τη δεκαετία 1990-1999, 11% τη δεκαετία 2000-2009 και 4,4% τη δεκαετία 2010-2019 με ταυτόχρονη μείωση των νέων περιστατικών με ΡΑ που είχαν τακτική κατανάλωση αλκοόλ με >2 ποτά την εβδομάδα (p -value <0,001).

Εκτός από τους ανωτέρω παράγοντες, για τους οποίους έγινε καταγραφή και επεξεργασία στην παρούσα μελέτη, αρκετοί άλλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες πιθανά σχετίζονται με την μείωση της εμφάνισης της ΡΑ στην πάροδο του χρόνου στην υπό μελέτη περιοχή. Η αλληλεπίδρασή τους είναι περίπλοκη και η ερμηνεία της επίδρασής τους χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Ανάμεσα σε αυτούς, οι διατροφικές συνήθειες θεωρούνται σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τη ΡΑ, επιδρώντας στη συστηματική φλεγμονή [413,414]. Μια υγιεινή διατροφή που περιλαμβάνει ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, κατανάλωση

ψαριού και ελαιόλαδο έχει προταθεί ότι προστατεύει από την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ΡΑ [415,416]. Αντίθετα, η υψηλότερη κατανάλωση πρωτεΐνης και κόκκινου κρέατος και η χαμηλότερη πρόσληψη λαχανικών, ελαιόλαδου και βιταμινών σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο φλεγμονώδους πολυαρθρίτιδας ή ΡΑ [417]. Βέβαια, η αλληλεπίδρασή τους είναι πολύ πιο περίπλοκη και τα αποτελέσματα από ορισμένες κλινικές δοκιμές είναι μέχρι στιγμής αντικρουόμενα χωρίς συνολικά σαφή στοιχεία αποτελεσματικότητας [418,419].

Η μεσογειακή διατροφή, η οποία είναι η πιο διαδεδομένη διατροφική συνήθεια στην Ελλάδα και περιλαμβάνει την τακτική κατανάλωση ελαιόλαδου, έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ΡΑ μεταξύ των γυναικών που καπνίζουν συνεχώς [416,420]. Άλλα πρότυπα διατροφής όπως οι δίαιτες που μιμούνται τη νηστεία σχετίζονται με τη δραστηριότητα των φλεγμονωδών αρθριτιδών, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθεί οποιαδήποτε πιθανή σχέση με την εμφάνιση της νόσου [77]. Σε αντιστοιχία με τα παραπάνω, η παχυσαρκία, που ορίζεται από την ανώμαλη ή υπερβολική συσσώρευση λίπους καθώς και με αυξημένο κίνδυνο για την υγεία, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της ΡΑ και μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον μια εξατομικευμένη στρατηγική πρόληψης της νόσου [421].

Τέλος, η βιταμίνη D έχει ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες [422] και η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ [423]. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ασθενείς με ΡΑ ακόμη και στη χώρα μας, σε ποσοστό έως και 76% των ασθενών, και αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της δραστηριότητας της νόσου [424]. Ωστόσο, τα τρέχοντα δεδομένα για τη συμπληρωματική βιταμίνη D στη ΡΑ ποικίλλουν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Τέλος, τα από του στόματος αντισυλληπτικά (OCP) έχουν βρεθεί ότι δρουν νωρίς στην ανοσολογική δυσλειτουργία που εμφανίζεται στη ΡΑ. Παρ' όλα αυτά, ο ρόλος των ορμονικών παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου είναι αμφιλεγόμενος και η συζήτηση σχετικά με την προστατευτική επίδραση της χρήσης των OCP στην ανάπτυξη της νόσου παραμένει μέχρι και τις μέρες μας [51]. Επιπρόσθετα, ο θηλασμός έχει αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης της ΡΑ [425,426]. Ειδικά για τη θετική σε ACPA ΡΑ, μια δοσο-

εξαρτώμενη επίδραση της διάρκειας του θηλασμού έχει βρεθεί σε πολλές αναφορές, αν και αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από όλους τους ερευνητές [427]. Στην χώρα μας παρατηρείται μια αυξητική τάση θηλασμού την τελευταία δεκαετία, αλλά τα ποσοστά αποκλειστικού θηλασμού παραμένουν χαμηλά [428].

Με βάση τα ανωτέρω φαίνεται ότι σημαντικοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΡΑ, πιθανά σχετίζονται με τη σταδιακή μείωση της επίπτωσής της στη ΒΔ Ελλάδα. Στο μέλλον αναμένονται εργασίες που θα στοχεύουν στην καταγραφή και ερμηνεία αυτών των παραγόντων με απώτερο στόχο την κατανόηση της εμφάνισης της νόσου στη χώρα μας.

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στη χώρα μας που εξέτασε τις χρονικές τάσεις εμφάνισης της ΡΑ σε ένα ευρύ διάστημα 40 ετών. Η καταγραφή των νέων περιστατικών βασίστηκε σε μια συστηματική προσέγγιση για την ταυτοποίηση της νόσου: όλα τα ιατρικά αρχεία ανασκοπήθηκαν και τα περιστατικά καταγράφηκαν μετά την εφαρμογή των κριτηρίων ταξινόμησης του ACR του 1987 και όχι των τρεχόντων κριτηρίων ACR/European League Against Rheumatism του 2010. Έτσι, διασφαλίστηκε η συγκρισιμότητα των εκτιμήσεων με προηγούμενες δεκαετίες και η πιθανότητα εσφαλμένης ταξινόμησης λόγω αλλαγών στα κριτήρια ήταν ελάχιστη. Η ομαδοποίηση των δεδομένων σε τέσσερις χρονικές περιόδους έδωσε μια λεπτομερή εικόνα της συνολικής περιόδου. Τέλος, μια υπο-ανάλυση των τάσεων της επίπτωσης σε καθένα από τους έξι νομούς της υπό μελέτη περιοχής βοήθησε στην εκτίμηση της αξιοπιστίας των ευρημάτων μας.

Ωστόσο, η τρέχουσα μελέτη έχει και ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, μπορεί να υπάρχει υποεκτίμηση στα ευρήματά μας καθώς ορισμένοι ασθενείς με ήπια ΡΑ μπορεί να μην έχουν αναζητήσει ιατρική φροντίδα για τα συμπτώματά τους από τις αρθρώσεις τους, ή να έχουν επισκεφθεί ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, οι οποίοι δεν παραπέμπουν τέτοια περιστατικά σε ρευματολόγους. Δεύτερον, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν και θεραπεύτηκαν σε ιδιωτικά ιατρεία δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη, γεγονός που μπορεί επίσης να έχει οδηγήσει σε υποεκτίμηση της επίπτωσης της ΡΑ. Ωστόσο, στην χώρα μας το ποσοστό των

ασθενών που αναζητούν περίθαλψη σε κέντρα αναφοράς είναι σημαντικό, ενώ ακόμη και οι ασθενείς που περιθάλπονται σε ιδιώτες Ρευματολόγους όταν έχουν σοβαρή δραστηριότητα από τη νόσο και ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση παραπέμπονται σε νοσοκομειακές μονάδες για να λάβουν βιολογική θεραπεία. Τέλος, η υπο-ανάλυση αποκάλυψε μια διαφορά στην εμφάνιση της νόσου μεταξύ των έξι νομών της περιοχής που μελετήθηκε. Αυτό οφείλεται πιθανώς στη δυνητικά μειωμένη προσέλευση ασθενών από τις πιο απομακρυσμένες περιοχές. Λαμβάνοντας υπόψη τα αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά του πληθυσμού σε αυτές τις περιοχές, πιστεύουμε ότι δεν δημιούργησαν μεγάλη ασυνέπεια στα αποτελέσματά μας.

Περίληψη

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες για τη Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) υποδηλώνουν σημαντική γεωγραφική διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και πιθανές διαφορετικές χρονικές τάσεις μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Αυτές οι εκτιμήσεις μπορεί να επηρεάζονται από μεθοδολογικές διαφορές όπως τα διαφορετικά κριτήρια ταξινόμησης, το μέγεθος του δείγματος, η ηλικία συμμετοχής στη μελέτη και η έλλειψη τυποποίησης για τις διαφορές πληθυσμού. Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητη η χρήση αξιόπιστων επιδημιολογικών μέτρα για την εφαρμογή στρατηγικών ολοκληρωμένης διαχείρισης για την κάλυψη των αυξανόμενων αναγκών της υγειονομικής περίθαλψης.

Η επίπτωση της ΡΑ θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους δείκτες συχνότητας της νόσου, καθώς καθορίζει τον αριθμό των νέων περιπτώσεων σε μια συγκεκριμένη περίοδο. Ωστόσο, τα δεδομένα που βρίσκουμε σήμερα στη βιβλιογραφία για τη συχνότητα της νόσου παραμένουν περιορισμένα, γεγονός που σχετίζεται με τη δυσκολία συλλογής δεδομένων τόσο σε μελέτες πληθυσμού όσο και σε νοσοκομειακές μελέτες. Έτσι, οι αναφορές από πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν σημαντικές μεθοδολογικές διαφορές και απαιτούν εκτεταμένες περιόδους παρακολούθησης, ενώ οι μελέτες που βασίζονται σε νοσοκομειακά αρχεία χρειάζονται λεπτομερή και εκτενή καταγραφή, κάτι που δεν είναι πάντα εφικτό.

Σε κάθε περίπτωση, οι τελευταίες μελέτες δείχνουν μείωση της συχνότητας της ΡΑ στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Η πτωτική τάση της επίπτωσης της νόσου υποστηρίζεται από την ταυτόχρονη μείωση του επιπολασμού και του θετικού ρευματοειδούς παράγοντα (Ρευματοειδής παράγοντας ή RF) σε νέους ασθενείς με ΡΑ. Η παρατηρούμενη μείωση της επίπτωσης στους λευκούς πληθυσμούς είναι ιδιαίτερα αισθητή στις γυναίκες. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες δείχνουν διαφορετικά αποτελέσματα με σταθερή ή αυξημένη επίπτωση της νόσου με την πάροδο του χρόνου. Μέχρι στιγμής, λίγες επιδημιολογικές μελέτες για τη ΡΑ είναι διαθέσιμες στη χώρα μας, ενώ η μόνη μελέτη για την επίπτωση της νόσου προέρχεται από τη Βορειοδυτική (ΒΔ) Ελλάδα, όπου για την περίοδο 1987-1995 οι μέσες ετήσιες τιμές επίπτωσης της νόσου ήταν ιδιαίτερα χαμηλές, μεταξύ 0, 15 και 0,36 / 1.000 κατοίκους.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είχε ως στόχο τη διερεύνηση του επιδημιολογικού προφίλ της ΡΑ στη ΒΔ Ελλάδα. Συγκεκριμένα, μελετήσαμε τις τάσεις σχετικά με τη συχνότητα της ΡΑ για μια ορισμένη περίοδο 40 ετών, από το 1980 έως το 2019, σε μια καθορισμένη περιοχή της ΒΔ Ελλάδας με περίπου 400.000 κατοίκους. Η μελέτη βασίστηκε στα αρχεία καταγραφής φλεγμονωδών αρθριτιδών της ρευματολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, που αποτελεί το κέντρο αναφοράς για τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα της περιοχής. Προσπαθήσαμε επίσης να διερευνήσουμε ορισμένους προγνωστικούς παράγοντες όπως το φύλο, τη ηλικία, τη χρήση καπνού/αλκοόλ και την παρουσία αντισωμάτων RF και αντισωμάτων έναντι κιτρολλινοποιημένων πρωτεϊνών (ACPA) που μπορεί να εμπλέκονται στην εμφάνιση και έκφραση της νόσου. Απώτερος στόχος ήταν η διεξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων για την έκφραση της ΡΑ στην Ελλάδα, που θα βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση και τον περαιτέρω σχεδιασμό της θεραπείας της νόσου στη χώρα μας.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, μεταξύ 1980 και 2019, συνολικά 1411 ασθενείς διαγνώστηκαν με ΡΑ στην περιοχή της ΒΔ Ελλάδας. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ήταν $56,2 \pm 15,5$ έτη. Οι γυναίκες ήταν 2,65 φορές περισσότερες σε αριθμό από τους άνδρες και είχαν χαμηλότερο μέσο όρο ηλικίας κατά τη διάγνωση. Το 55,6% των ασθενών είχαν θετικό RF και 54% θετικά ACPA. Κατά τη διάγνωση, οι ασθενείς είχαν αυξημένους δείκτες φλεγμονής με ΤΚΕ $47,6 \pm 27,6$ mm/h και CRP $24,4 \pm 31,5$ mg /L.

Οι γυναίκες ήταν περισσότερες σε αναλογία με τους άνδρες σε όλες τις δεκαετίες, παρόλο που υπήρξε μια μικρή μείωση κατά τη δεκαετία 2010-2019. Η ταυτόχρονη αύξηση στους άνδρες εκείνη την περίοδο δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,246$).

Ο RF τη δεκαετία 1980-1989 ήταν θετικός στο 71,6% των ασθενών με ΡΑ, με σταδιακή μείωση της θετικότητας τις επόμενες δεκαετίες από 58,9% (δεκαετία 1990-1999), σε 50,7% (δεκαετία 2000-2009) και 30% τη δεκαετία 2010-2019 ($p < 0,001$).

Δεδομένα για τα ACPA βρέθηκαν στα αρχεία 401 ασθενών που διαγνώστηκαν μετά το 2000. Για περιπτώσεις που είχαν διαγνωστεί πριν από το 2000, τα ACPA μετρήθηκαν σε 68 ασθενείς, από τους οποίους ο ορός είχε διατηρηθεί κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η θετικότητα των ACPAs τη δεκαετία 1980-1989 ήταν 73,5%, το 1990-1999 59,7%, το 2000-2009 62,1%, ενώ τη δεκαετία 2010-2019 μειώθηκε στο 41,3% ($p < 0,001$).

Η μέση ετήσια επίπτωση προσαρμοσμένη για τον πληθυσμό ηλικίας ≥ 16 ετών ήταν

- τη δεκαετία 1980-1989 **11,7**(11-13) νέα περιστατικά / 10^5 κατοίκους
- τη δεκαετία 1990-1999 **10,4** (9-11) νέα περιστατικά / 10^5 κατοίκους
- τη δεκαετία 2000-2009 **9,8** (9-11) νέα περιστατικά / 10^5 κατοίκους
- τη δεκαετία 2010-2019 **6,1** (5-7) νέα περιστατικά / 10^5 κατοίκους

Επίσης, παρατηρήθηκε μια σταθερή μείωση της επίπτωσης της RF-θετικής PA και για τα δύο φύλα κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης ($p < 0,001$).

Η μέση ετήσια επίπτωση προτυπωμένη για την ηλικία ήταν υψηλότερα στην ηλικιακή ομάδα 56-64 ετών για τις γυναίκες και στην ηλικιακή ομάδα > 65 ετών για τους άνδρες. Τέλος, η μέση ετήσια επίπτωση προτυπωμένη για την ηλικία και στα δυο φύλα παρουσίαζε μεγαλύτερη αιχμή εμφάνισης στην ηλικιακή ομάδα 56-64 ετών τις δεκαετίες 1980-1989, 1990-1999, 2000-2009 και στην ηλικιακή ομάδα > 65 έτη την δεκαετία 2010-2019.

Η ανάλυση των χρονικών τάσεων έδειξε ότι πράγματι υπήρχε μια στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης από το 1980 έως το 2019. Στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης της PA με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε και σε δύο από τους έξι νομούς (Ιωαννίνων και Πρέβεζας), ενώ η μείωση στις άλλες περιοχές δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η παρούσα μελέτη συμβάλλει στη διαμόρφωση της γνώσεως για τη συχνότητα και τις χρονικές τάσεις στην εμφάνιση της PA στην Ελλάδα. Αν και ορισμένοι μεθοδολογικοί παράγοντες θέτουν περιορισμούς στην ερμηνεία των δεδομένων μας, υπάρχει μια ισχυρή ένδειξη ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου μπορεί να έχει μειωθεί μεταξύ 1980 και 2019. Ακόμα περισσότερο, τα ευρήματά μας υποδηλώνουν μια λιγότερο σοβαρή νόσο σε Έλληνες ασθενείς με μείωση της συχνότητας της RF-θετικής PA. Αυτές οι τάσεις μπορεί να αποδοθούν σε κλινικές, ορολογικές και γενετικές διαφορές στον ελληνικό πληθυσμό σε σύγκριση με τις χώρες της Βόρειας Ευρώπης, καθώς και σε πιθανούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και αλλαγές του τρόπου ζωής που παρατηρήθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες.

Summary

Several epidemiological studies published in recent decades on RA suggest a significant geographical variation in the incidence of the disease and a possible different time trends between different populations. These estimates may be influenced by methodological differences such as different classification criteria, sample size, the age for participation in the study, and lack of standardization for population differences. In any case, it is necessary to use reliable epidemiological measures to perform integrated management strategies to meet the growing needs of health care.

The incidence of RA is considered one of the most important measures of disease frequency, as it determines the number of new cases within a specific period. However, the data we find today in the literature on the incidence of the disease remains limited, which relates to the difficulty in collecting data in both population studies and hospital studies. Thus, reports from population studies show significant methodological differences and require extended follow-up periods, while studies based on hospital records need detailed and extensive recording, which is not always possible.

In any case, the latest studies show a reduction in the incidence of RA in Europe and the USA. The declining trend in the incidence of the disease is supported by the simultaneous reduction of the prevalence and the positive rheumatoid factor (Rheumatoid factor or RF) in new patients with RA. The observed decrease in the incidence in white populations is particularly noticeable among women. However, some studies show different results with a stable or increased disease incidence over time. So far, few epidemiological studies on RA are available in our country, while the only study on the incidence of the disease comes from Northwest (NW) Greece, where for the period 1987-1995, the presented disease annual incidence rates were low, between 0,15 and 0,36 / 1.000 inhabitants.

The present doctoral thesis aimed to investigate the epidemiological profile of RA in NW Greece. Specifically, we studied the trends regarding the incidence of RA for a certain period of 40 years, from 1980 to 2019, in a defined area of NW Greece with about 400.000 inhabitants. The study was based on the record files for inflammatory arthritides of the rheumatology clinic of the University Hospital of Ioannina, which is the referral center for autoimmune rheumatic diseases in the area. We also tried to investigate some prognostic

factors such as gender, age, tobacco/alcohol use, and the presence of RF antibodies and antibodies to anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) that may be involved in the occurrence and expression of the disease. The ultimate goal was to carry out valuable conclusions for the expression of RA in Greece to help better understand and further plan treatment of the disease.

According to the study results, between 1980 and 2019, 1411 patients were diagnosed with RA in the region of NW Greece. The mean age of patients at diagnosis was $56,2 \pm 15,5$ years. Women were 2,65 times more than men and had a lower mean age at diagnosis. 55,6% of patients had positive RF, and 54% had positive ACPAs. Patients had elevated inflammatory markers at diagnosis with a mean ESR of $47,6 \pm 27,6$ mm/h and CRP of $24,4 \pm 31,5$ mg / L.

Women were more in proportion to men in all decades, although there was a slight decrease in 2010-2019. The simultaneous increase in men at the same period was not statistically significant ($p = 0,246$).

RF in the decade 1980-1989 was positive in 71,6% of patients with RA, with a gradual decrease of positivity in the following decades from 58,9% (1990-1999 decade) to 50,7% (2000-2009 decade) and 30% in the decade 2010-2019 ($p < 0,001$).

ACPAs data were found in the records of 401 patients diagnosed after 2000. For cases diagnosed before 2000, ACPAs were measured in 68 patients, of whom serum had been retained at the time of diagnosis. The positivity of ACPAs in the decade 1980-1989 was 73,5%, in 1990-1999 59,7%, in 2000-2009 62,1%, while in the decade 2010-2019 it decreased to 41,3% ($p < 0,001$).

The ***mean annual incidence*** adjusted for the population ≥ 16 years of age was

- in the decade 1980-1989, **11,7** (11-13) new cases per 10^5 population
- in the decade 1990-1999, **10,4** (9-11) new cases per 10^5 population
- in the decade 2000-2009, **9,8** (9-11) new cases per 10^5 population
- in the decade 2010-2019, **6,1** (5-7) new cases per 10^5 population

Also, a steady decrease in the incidence of RF-positive RA was observed for both sexes during the observation period ($p < 0,001$).

The mean annual incidence rates were higher in the age group 56-64 years for women and the age group > 65 years for men. Finally, the overall peak age of incidence was 56–64 years in 1980-1989, 1990-1999, 2000-2009, and >65 years in the last decade.

Finally, the time-analysis of the trends in proportions confirmed the statistically significant decrease in the incidence of RA from 1980 to 2019. A statistically significant decrease in the disease incidence over time was observed in two of the six regions (Ioannina and Preveza), while the reduction in other areas was not statistically significant.

The present study contributes to the current knowledge on the frequency and time trends in the occurrence of RA in Greece. Although some methodological factors place limitations on the interpretation of our data, there is strong evidence pointing out a decrease in the disease incidence between 1980 and 2019. Even more, our findings suggest a less severe disease in Greek patients with a decrease in the frequency of RF-positive RA. These trends can be attributed to clinical, serological, and genetic differences in the Greek population compared to the countries of Northern Europe and possibly environmental factors and lifestyle changes observed in recent years.

Βιβλιογραφία

- 1] Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017 Jan;17(1):60-75. doi: 10.1038/nri.2016.124.
- 2] Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Moberly, 1859.
- 3] Halberg R Rheumatoid arthritis: History. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby-Year Book,1994, pp 3:2.1-3:2.4.
- 4] Rothschild BM, Woods RJ, Rothschild C, et al. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 1992 Dec; 1295091., 22(3):181-7. doi: 10.1016/0049-0172(92)90018-9.
- 5] Landre-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espce de goutte sous la denomination de goutte primitive asthenique? [Shall we acknowledge a new type of gout under the name of primitive asthenic gout?]. Thesis, Paris, 1800.
- 6] Apr, Buchanan WW. Rheumatoid arthritis: another New World disease? *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 23(5):289-94. doi: 10.1016/0049-0172(94)90025-6.
- 7] Tamisier JN, Thomas P, Duruy B. Retrospective diagnosis of Mme De Sdvign's rheumatic condition. In: Appelboom T, editor. *Art, history and antiquity of rheumatic diseases*. Brussels: Elsevier, 1987:78-9.
- 8] Appelboom T, de Boelpaepe C, Ehrlich GE, et al. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1981 Feb 6; 245(5):483-6.
- 9] Dequeker J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction type in a seventeenth century Dutch priest. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):561-2. doi: 10.1136/ard.51.4.561.
- 10] Philippot R. Stylistic and documentary understanding of fine arts. In: Appelboom T, editor. *Art, history and antiquity of rheumatic diseases*. Brussels: Elsevier, 1987:12-6.
- 11] Ghalioungui P, El-Dawakhly Z. Health and healing in ancient Egypt: a pictorial essay. Cairo, Egypt: Egyptian Organization for Authorship and Translation, 1965.
- 12] Adebajo AO. Rheumatoid arthritis: a twentieth century disease in Africa? *Arthritis Rheum*. 1991 Feb;34(2):248-9. doi: 10.1002/art.1780340225.

- 13] Ruffer MA. Studies in palaeopathology in Egypt. *J Pathol Bacteriol* 1913; 18:149-62.
- 14] Buchanan WW. Rheumatoid arthritis: another New World disease? *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Apr;23(5):289-94. doi: 10.1016/0049-0172(94)90025-6.
- 15] Leden I, Arcini C. Doubts about rheumatoid arthritis as a New World disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Apr;23(5):354-6. doi: 10.1016/0049-0172(94)90031-0.
- 16] Rothschild B: Reply to letter. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23:355-6.
- 17] Rubin LA, Voomeveld CR. High prevalence of rheumatoid arthritis (RA) among North American Native Indians: support for the New World theory of RA. *Arthritis Rheum* 1991; 34(suppl): D108.
- 18] Lawrence RC. Rheumatoid arthritis: classification and epidemiology. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby-Year Book, 1994:3:3.1-3:3.4.
- 19] Mijiyawa M. Epidemiology and semiology of rheumatoid arthritis in Third World countries. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Feb;62(2):121-6.
- 20] MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30-7.
- 21] Stahl EA, Wegmann D, Trynka G, et al. Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012 Mar 25;44(5):483-9. doi: 10.1038/ng.2232.
- 22] Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):259-65. doi: 10.1136/ard.2009.126821.
- 23] Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Nov;30(11):1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102.
- 24] Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 15;117(10):801-6. doi: 10.7326/0003-4819-117-10-801.
- 25] Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014 Feb 20; 506(7488):376-81. doi: 10.1038/nature12873.C3944098.

- 26] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78. doi: 10.1038/nature05911.
- 27] Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010 Jun;42(6):508-14. doi: 10.1038/ng.582.
- 28] Raychaudhuri S, Thomson BP, Remmers EF, et al. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1313-8. doi: 10.1038/ng.479.
- 29] Eyre S, Bowes J, Diogo D, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012 Dec;44(12):1336-40. doi: 10.1038/ng.2462.
- 30] Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004 Aug;75(2):330-7.
- 31] Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007 Sep 6;357(10):977-86. doi: 10.1056/NEJMoa073003.
- 32] Thomson W, Barton A, Ke X, et al. Rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nat Genet*. 2007 Dec;39(12):1431-3. doi: 10.1038/ng.2007.32.
- 33] Barton A, Thomson W, Ke X, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility loci at chromosomes 10p15, 12q13 and 22q13. *Nat Genet*. 2008 Oct;40(10):1156-9. doi: 10.1038/ng.218.
- 34] Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar;22(2):109-18. doi: 10.1097/BOR.0b013e328336474d.
- 35] Karlson EW, Chibnik LB, Kraft P, et al. Cumulative association of 22 genetic variants with seropositive rheumatoid arthritis risk. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1077-85. doi: 10.1136/ard.2009.120170.
- 36] Viatte S, Massey J, Bowes J, et al. Replication of Associations of Genetic Loci Outside the HLA Region with Susceptibility to Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Negative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jul;68(7):1603-13.

- 37] Viatte S, Plant D, Bowes J, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1984-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201225.
- 38] Trynka G, Sandor C, Han B, et al. S. Chromatin marks identify critical cell types for fine mapping complex trait variants. *Nat Genet*. 2013 Feb;45(2):124-30. doi: 10.1038/ng.2504.
- 39] Martin P, McGovern A, Orozco G, et al. Capture Hi-C reveals novel candidate genes and complex long-range interactions with related autoimmune risk loci. *Nat Commun*. 2015 Nov 30;6: 10069. doi: 10.1038/ncomms10069.
- 40] McGovern A, Schoenfelder S, Martin P, et al. Capture Hi-C identifies a novel causal gene, IL20RA, in the pan-autoimmune genetic susceptibility region 6q23. *Genome Biol*. 2016 Nov 1;17(1):212. doi: 10.1186/s13059-016-1078-x.
- 41] Viatte S, Lee JC, Fu B, et al. Association Between Genetic Variation in FOXO3 and Reductions in Inflammation and Disease Activity in Inflammatory Polyarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2629-2636. doi: 10.1002/art.39760.
- 42] Krabben A, Huizinga TW, Mil AH. Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des*. 2015;21(2):147-69. doi: 10.2174/1381612820666140825122525.
- 43] Lee JC, Espéli M, Anderson CA, et al. Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell*. 2013 Sep 26;155(1):57-69. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.034.
- 44] Oliver J, Plant D, Webster AP, et al. Genetic and genomic markers of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Biomark Med*. 2015;9(6):499-512. doi: 10.2217/bmm.15.18.
- 45] Gomez-Cabrero D, Almgren M, Sjöholm LK, et al. High-specificity bioinformatics framework for epigenomic profiling of discordant twins reveals specific and shared markers for ACPA and ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2016 Nov 22;8(1):124.
- 46] Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*. 2013 Feb;31(2):142-7. doi: 10.1038/nbt.2487.

- 47] Meng W, Zhu Z, Jiang X, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 29;19(1):71. doi: 10.1186/s13075-017-1276-2.
- 48] Frank-Bertoncelj M, Trenkmann M, Klein K, et al. Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. *Nat Commun*. 2017 Mar 23; 8:14852. doi: 10.1038/ncomms14852.
- 49] Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004.
- 50] Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):633-9. doi: 10.1002/art.30155.
- 51] Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1254-1263. doi: 10.1093/rheumatology/kew318.
- 52] Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.006.
- 53] Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):70-81. doi: 10.1136/ard.2008.096487.
- 54] Vesperini V, Lukas C, Fautrel B, et al. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):1899-906.
- 55] Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508-11. doi: 10.1136/ard.2009.120899.
- 56] Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Nov;55(11):1969-1977.

- 57] 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 Nov-Dec;23(6):861-6.
- 58] Svendsen AJ, Gervin K, Lyle R, et al. Differentially Methylated DNA Regions in Monozygotic Twin Pairs Discordant for Rheumatoid Arthritis: An Epigenome-Wide Study. *Front Immunol*. 2016 Nov 17;7:510.
- 59] Jiang X, Alfredsson L, Klareskog L, et al. Smokeless tobacco (moist snuff) use and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from a case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Oct;66(10):1582-6. doi: 10.1002/acr.22325.
- 60] Naranjo A, Toloza S, Guimaraes da Silveira I, et al. Smokers and non- smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):820-7.
- 61] Stolt P, Källberg H, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4):582-6. doi: 10.1136/ard.2004.022053.
- 62] Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1369-76. doi: 10.1002/art.39059.
- 63] Too CL, Muhamad NA, Ilar A, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):997-1002. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208278.
- 64] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan;15(1):30-44. doi: 10.1038/nri3785.
- 65] Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):604-13. doi: 10.1002/art.39491.
- 66] König MF, Abusleme L, Reinholdt J, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016 Dec 14;8(369):369ra176.

- 67] Chen J, Wright K, Davis JM, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016 Apr 21;8(1):43. doi: 10.1186/s13073-016-0299-7.
- 68] Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013 Nov 5;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202.
- 69] Pianta A, Arvikar SL, Strle K, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest.* 2017 Aug 1;127(8):2946-2956. doi: 10.1172/JCI93450.
- 70] Naciute M, Mieliauskaite D, Ruziene R, et al. Frequency and significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Gen Virol.* 2016 Dec;97(12):3302-3312. doi: 10.1099/jgv.0.000621.
- 71] Gasque P, Bandjee MC, Reyes MM, et al. Chikungunya Pathogenesis: From the Clinics to the Bench. *J Infect Dis.* 2016 Dec 15;214(suppl 5):S446-S448. doi: 10.1093/infdis/jiw362.
- 72] Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med.* 2016 Sep 19;213(10):1937-50. doi: 10.1084/jem.20160792.
- 73] Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis - a nested case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 29;18(1):277. doi: 10.1186/s13075-016-1171-2.
- 74] Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, et al. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):1998-2005. doi: 10.1002/art.38634.
- 75] Picchianti Diamanti A, Panebianco C, Salerno G, et al. Impact of Mediterranean Diet on Disease Activity and Gut Microbiota Composition of Rheumatoid Arthritis Patients. *Microorganisms.* 2020 Dec 14;8(12):1989. doi: 10.3390/microorganisms8121989.
- 76] Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, et al. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jan;73(1):69-77. doi: 10.1002/art.41487

- 77] Venetsanopoulou AI, Voulgari PV, Drosos AA. Fasting mimicking diets: A literature review of their impact on inflammatory arthritis. *Mediterr J Rheumatol*. 2020 Mar 31;30(4):201-206. doi: 10.31138/mjr.30.4.201.
- 78] Lee YC, Agnew-Blais J, Malspeis S, et al. Post-Traumatic Stress Disorder and Risk for Incident Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Mar;68(3):292-8. doi: 10.1002/acr.22683.
- 79] Camacho EM, Verstappen SM, Symmons DP. Association between socioeconomic status, learned helplessness, and disease outcome in patients with inflammatory polyarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1225-32. doi: 10.1002/acr.21677.
- 80] Masi AT. Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1983 Dec 30;75(6A):16-26. doi: 10.1016/0002-9343(83)90471-0.
- 81] Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1488-92. doi: 10.1136/ard.2007.075192.
- 82] Dissick A, Redman RS, Jones M, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010 Feb;81(2):223-30. doi: 10.1902/jop.2009.090309.
- 83] Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*. 2013 Dec;25(6):728-35. doi: 10.1016/j.coi.2013.09.018. Epub 2013 Nov 8.
- 84] Muller S, Radic M. Citrullinated Autoantigens: From Diagnostic Markers to Pathogenetic Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):232-9. doi: 10.1007/s12016-014-8459-2.
- 85] Trouw LA, Huizinga TW, Toes RE. Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens--common principles. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii132-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202349.
- 86] Boissier MC, Semerano L, Challal S, Saldenberg-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. *J Autoimmun*. 2012 Sep;39(3):222-8. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.021. Epub 2012 Jun 16. PMID: 22704962.

- 87] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):380-6. doi: 10.1002/art.20018.
- 88] Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015 Aug 26;17(1):229.
- 89] Laurent L, Anquetil F, Clavel C, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul;74(7), :1425-31.
- 90] Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):813-21. doi: 10.1002/art.38307.
- 91] Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanos Y, et al. Prognostic factors of radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):44-52. doi: 10.3899/jrheum.100514.
- 92] van Beers JJ, Willemze A, Jansen JJ, et al. ACPA fine-specificity profiles in early rheumatoid arthritis patients do not correlate with clinical features at baseline or with disease progression. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 1;15(5):R140.
- 93] Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010 Nov;62(11):3161-72.
- 94] de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66(3):513-22.
- 95] Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1481-8. doi: 10.1002/1529-0131(199808)41:8<1481::AID-ART19>3.0.CO;2-O.
- 96] Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Oct;8(10):573-86. doi: 10.1038/nrrheum.2012.134.

- 97] Steiner G. Auto-antibodies and autoreactive T-cells in rheumatoid arthritis: pathogenetic players and diagnostic tools. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Feb;32(1):23-36. doi: 10.1007/BF02686079.
- 98] Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, et al. Plasmablast Levels in Subjects at Risk of Developing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Oct;68(10):2372-83. doi: 10.1002/art.39771.
- 99] Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):780-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154.
- 100] Böhler C, Radner H, Smolen JS, et al. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):241-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202297.
- 101] Klarenbeek PL, de Hair MJ, Doorenspleet ME, et al. Inflamed target tissue provides a specific niche for highly expanded T-cell clones in early human autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):1088-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200612.
- 102] Ai R, Whitaker JW, Boyle DL, et al. DNA Methylome Signature in Synoviocytes From Patients With Early Rheumatoid Arthritis Compared to Synoviocytes From Patients With Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul;67(7):1978-80.
- 103] Castor CW. The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 1960 Apr;3:140-51. doi: 10.1002/art.1780030205.
- 104] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
- 105] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- 106] Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):233-55. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x.
- 107] Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, et al. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):1001-9. doi: 10.1002/art.23386.

- 108] Philippe L, Alsaleh G, Pichot A, et al. MiR-20a regulates ASK1 expression and TLR4-dependent cytokine release in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1071-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201654.
- 109] Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med*. 2009 Dec;15(12):1414-20. doi: 10.1038/nm.2050.
- 110] Ziff M. Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthritis Rheum*. 1974 May-Jun;17(3):313-9. doi: 10.1002/art.1780170317.
- 111] Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Aug;13(8):463-475. doi: 10.1038/nrrheum.2017.115.
- 112] You S, Koh JH, Leng L, et al. The Tumor-Like Phenotype of Rheumatoid Synovium: Molecular Profiling and Prospects for Precision Medicine. *Arthritis Rheumatol*. 2018 May;70(5):637-652. doi: 10.1002/art.40406.
- 113] Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev*. 2011 Aug;10(10):595-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.020.
- 114] de Bandt M, Grossin M, Weber AJ, et al. Suppression of arthritis and protection from bone destruction by treatment with TNP-470/AGM-1470 in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):2056-63.
- 115] Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, et al. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2009 May;60(5):1305-10. doi: 10.1002/art.24453.
- 116] Keyszer G, Redlich A, Häupl T, et al. Differential expression of cathepsins B and L compared with matrix metalloproteinases and their respective inhibitors in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a parallel investigation by semiquantitative reverse, transcriptase-polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Arthritis Rheum*. 1998 Aug;41(8):1378-87. doi: 10.1002/1529-0131(199808)41:8<1378:AID-ART6>3.0.CO;2-J.
- 117] Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol*. 1996 Nov;149(5):1607-15.

- 118] Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al. Joint-specific DNA methylation and transcriptome signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes. *Nat Commun.* 2016 Jun 10; 7:11849. doi: 10.1038/ncomms11849.
- 119] Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Nov;8(11):656-64. doi: 10.1038/nrrheum.2012.153.
- 120] Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Mar 1;11(3):234-50. doi: 10.1038/nrd3669.
- 121] Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012 May;122(5):1791-802. doi: 10.1172/JCI60975.
- 122] Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):721-9.
- 123] Hayer S, Redlich K, Korb A, et al. Tenosynovitis and osteoclast formation as the initial preclinical changes in a murine model of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):79-88. doi: 10.1002/art.22313.
- 124] Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, et al. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug;54(8):1498-506. doi: 10.1093/rheumatology/keu528.
- 125] Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Mar 31;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
- 126] Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1311-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028.
- 127] Genovese MC. Inhibition of p38: has the fat lady sung? *Arthritis Rheum.* 2009 Feb;60(2):317-20. doi: 10.1002/art.24264.

- 128] Genovese MC, van der Heijde DM, Keystone EC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 2 dosing regimens of fostamatinib in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to a tumor necrosis factor- α antagonist. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2120-8. doi: 10.3899/jrheum.140238.
- 129] Firestein GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):114. doi: 10.1186/ar4593
- 130] van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005.
- 131] Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):38-43. doi: 10.1002/art.1780380106.
- 132] Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Radiological Findings of the Cervical Spine in Rheumatoid Arthritis: What a Rheumatologist Should Know. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 May 13;22(6):19. doi: 10.1007/s11926-020-00894-8.
- 133] Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017 Jul-Sep;8(3):81-86. doi: 10.4103/jpp.JPP_194_16.
- 134] Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213-7. doi: 10.1007/pl00006853.
- 135] Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1996 Mar;55(3):190-2. doi: 10.1136/ard.55.3.190.
- 136] Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, et al. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):358-64. doi: 10.1080/030097400447552.
- 137] Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1992 Jun;89(6):2033-9. doi: 10.1172/JCI115814.

- 138] Struthers GR, Scott DL, Delamere JP, et al. Smoking and rheumatoid vasculitis. *Rheumatol Int.* 1981;1(3):145-6. doi: 10.1007/BF00541260.
- 139] Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):469-80.
- 140] Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan;66(1):59-64. doi: 10.1136/ard.2006.
- 141] Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur).* 2010 Dec;5(4):286-91.
- 142] Saraux A, Allain J, Guedes C, et al. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996 Aug;35(8):752-4. doi: 10.1093/rheumatology/35.8.752. PMID: 8761187.
- 143] Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1583–91.
- 144] Metafratzi ZM, Georgiadis AN, Ioannidou CV, et al. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007 Sep-Oct;36(5):338-44. doi: 10.1080/03009740701393
- 145] Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 1;183(3):372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
- 146] Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005 Jun;127(6):2019-27. doi: 10.1378/chest.127.6.2019.
- 147] Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1676-82.

- 148] Voulgari PV, Tsifetaki N, Metafratzi ZM, et al. A single pulmonary rheumatoid nodule masquerading as malignancy. *Clin Rheumatol*. 2005 Sep;24(5):556-9. doi: 10.1007/s10067-005-1091-z.
- 149] Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, et al. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Jul;28(7):767-75. doi: 10.1007/s10067-009-1145-8.
- 150] Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int*. 2020 Aug;40(8):1181-1191. doi: 10.1007/s00296-020-04616-2.
- 151] Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):952-5. doi: 10.1136/ard.2003.018101.
- 152] Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, et al. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987 Dec;14(6):1098-103.
- 153] Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, et al. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Feb;10(2):108-16. doi: 10.1038/nrrheum.2013.185.
- 154] Agarwal V, Singh R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):841-4. doi: 10.1007/s10067-007-0804-x. Epub 2007 Dec 15.
- 155] Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int*. 2008 Aug;28(10):951-7. doi: 10.1007/s00296-008-0630-8.
- 156] Ito H, Neo M, Sakamoto T, et al. Subaxial subluxation after atlantoaxial transarticular screw fixation in rheumatoid patients. *Eur Spine J*. 2009 Jun;18(6):869-76. doi: 10.1007/s00586-009-0945-5.
- 157] Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, et al. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997 Nov;36(11):1189-95. doi: 10.1093/rheumatology/36.11.1189.
- 158] Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):631-45. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.002.

- 159] Ropes MW, Bennet GA, Cobb S, et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Mar;16(1):118-25. doi: 10.1136/ard.16.1.118.
- 160] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.
- 161] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
- 162] Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):949-55. doi: 10.1136/ard.2010.143560.
- 163] van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, et al. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, criteria. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan;63(1):37-42. doi: 10.1002/art.30100.
- 164] Humphreys JH, Verstappen SM, Hyrich KL, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1315-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201960.
- 165] Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):114-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203284.
- 166] Burgers LE, van Nies JA, Ho LY, et al. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):428-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203402
- 167] Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 Nov;34 Suppl 2:43-8.
- 168] Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1094-9. doi: 10.1136/ard.2008.092668.

- 169] van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis, Rheum.* 2001 Jul;44(7):1515-24. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1515:AID-ART273>3.0.CO;2-7.
- 170] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727-35. doi: 10.1002/art.1780380602.
- 171] van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Feb;51(2):177-81. doi: 10.1136/ard.51.2.177.
- 172] Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Feb;42(2):244-57. doi: 10.1093/rheumatology/keg072.
- 173] van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):699-707. doi: 10.7326/0003-4819-124-8-199604150-00001.
- 174] Huizinga TW, Machold KP, Breedveld FC, et al. Criteria for early rheumatoid arthritis: from Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1155-9. doi: 10.1002/art.10195.
- 175] Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jul;43(7):906-14.
- 176] McCarty DJ. Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol.* 1990 Sep;17(9):1115-8.
- 177] Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Jul 17-23;364(9430):263-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2.
- 178] Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2625-36. doi: 10.1002/art.21235.

- 179] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765.
- 180] Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- 181] Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Rheumatoid Arthritis Treatment. A Back to the Drawing Board Project or High Expectations for Low Unmet Needs? *J Clin Med*. 2019 Aug 16;8(8):1237. doi: 10.3390/jcm8081237.
- 182] Ruderman EM. The role of concomitant methotrexate in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2013;71 Suppl 1:S29-32. PMID: 24219038.
- 183] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9): 1552-63.
- 184] Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):975-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem007.
- 185] Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):3-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202361.
- 186] van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):579-81.
- 187] Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-, 8. doi: 10.1002/art.1780380107.
- 188] Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66 Suppl 3(Suppl 3): iii56-60. doi: 10.1136/ard.2007.078360.

- 189] Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 May-Jun;28(3 Suppl 59): S18-27.
- 190] Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, et al. Brief Report: Remission Rates with Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr;69(4):728-734. doi: 10.1002/art.39996.
- 191] Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3702-11. doi: 10.1002/art.30634.
- 192] Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):43-52. doi: 10.1002/art.27740.
- 193] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo, -controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
- 194] Schoels M, Alasti F, Smolen JS, et al. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jul 4;19(1):155.
- 195] Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, et al. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1190-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201491.
- 196] Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis*, 2007 Nov;66(11):1443-9. doi: 10.1136/ard.2007.071092.
- 197] Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1039-46, doi: 10.1136/ard.2010.141234.

- 198] Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Treatment strategies are more important than drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1363-1368. doi: 10.1007/s10067-020-05001-x.
- 199] Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-699, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- 200] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783.
- 201] Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2015 Sep;18(7):685-713. doi: 10.1111/1756-185X.12754. Erratum in: *Int J Rheum Dis*. 2015 Nov;18(8):917.
- 202] Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, et al. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1058-64. doi: 10.1136/ard.2009.114652.
- 203] Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2784-92. doi: 10.1002/art.22052.
- 204] Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1479-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208324.
- 205] Haraoui B, Bensen W, Bessette L, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: a Canadian physician survey. *J Rheumatol*. 2012 May;39(5):949-53. doi: 10.3899/jrheum.111134.
- 206] Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, et al. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther*., 2009;11(1): R26. doi: 10.1186/ar2620.
- 207] Schoenthaler AM, Schwartz BS, Wood C, Stewart WF. Patient and physician factors associated with adherence to diabetes medications. *Diabetes Educ*. 2012 May-Jun;38(3):397-408. doi: 10.1177/0145721712440333.

- 208] Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, et al. Impact of physicians' adherence to treat-to-target strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):449-55. doi: 10.3109/03009742.2015.1043142.
- 209] Solomon DH, Lee SB, Zak A, et al. Implementation of treat-to-target in rheumatoid arthritis through a Learning Collaborative: Rationale and design of the TRACTION trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):81-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.02.009.
- 210] Köhler BM, Günther J, Kaudewitz D, et al. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2019 Jun 28;8(7):938. doi: 10.3390/jcm8070938.
- 211] Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1560-7. doi: 10.1136/ard.2007.072157.
- 212] van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1913-9. doi: 10.1136/ard.2009.124958.
- 213] Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489.
- 214] LaRochelle GE Jr, LaRochelle AG, Ratner RE, et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med*. 1993 Sep;95(3):258-64. doi: 10.1016/0002-9343(93)90277-v.
- 215] Pincus T, Sokka T, Castrejón I, et al. Decline of mean initial prednisone dosage from 10.3 to 3.6 mg/day to treat rheumatoid arthritis between 1980 and 2004 in one clinical setting, with long-term effectiveness of dosages less than 5 mg/day, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):729-36. doi: 10.1002/acr.21899.
- 216] del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.

- 217] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
- 218] Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, et al. S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs. *Z Rheumatol*. 2018 Aug;77(Suppl 2):35-53. doi: 10.1007/s00393-018-0481-y.
- 219] Drosos AA, Psychos D, Andonopoulos AP, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. A two-year prospective follow-up. *Clin Rheumatol*. 1990 Sep;9(3):333-41. doi: 10.1007/BF02114393.
- 220] Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):261-6.
- 221] Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach, 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):511-520. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209212.
- 222] Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*, 1999 Jan 23;353(9149):259-66. doi: 10.1016/s0140-6736(98)09403-3.
- 223] Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):414-417. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209322.
- 224] DRFZ. RABBIT Risk Score of Infections. RABBIT [http:// www.biologika-register.de/en/home/risk-score/](http://www.biologika-register.de/en/home/risk-score/) (2017).
- 225] Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R5. doi: 10.1186/ar2904.

- 226] Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease, *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
- 227] Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*, 2017 Mar;76(3):504-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209773.
- 228] Molloy ES, Calabrese CM, Calabrese LH. The Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Biologic Era: Prevention and Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Feb;43(1):95-109. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.009.
- 229] Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*. 1991 Dec;10(13):4025-31.
- 230] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlane JD, Bijl H. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*;1994;344(8930), 1105–1110. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90628-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90628-9).
- 231] Papadopoulos CG, Gartzonikas IK, Pappa TK, et al. Eight-year survival study of first-line tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis: real-world data from a university centre registry. *Rheumatol Adv Pract*. 2019 Mar 14;3(1):rkz007. doi: 10.1093/rap/rkz007.
- 232] Moreland LW. Recent advances in anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: focus on the soluble TNF receptor p75 fusion protein, etanercept. *BioDrugs*. 1999 Mar;11(3):201-10. doi: 10.2165/00063030-199911030-00006.
- 233] Mikuls TR, Moreland LW. TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: infliximab versus etanercept. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Jan;2(1):75-84. doi: 10.1517/14656566.2.1.75.

- 234] Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61 Suppl 2(Suppl 2):ii70-3.
- 235] Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):964-75.
- 236] Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797-804. doi: 10.1136/ard.2008.101659.
- 237] Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy, the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):805-11. doi: 10.1136/ard.2008.099291.
- 238] Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Vencovský J, et al. Long-Term Maintenance of Certolizumab Pegol Safety and Efficacy, in Combination with Methotrexate and as Monotherapy, in Rheumatoid Arthritis Patients. *Rheumatol Ther*. 2017 Jun;4(1):57-69, doi: 10.1007/s40744-017-0060-8.
- 239] Keystone EC, Breedveld FC, Kupper H, et al. Long-term use of adalimumab as monotherapy after attainment of low disease activity with adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018 Jun 13;4(1):e000637.
- 240] Narayanan S, Lu Y, Hutchings R, et al. Comparison of Disease Status And Outcomes of Patients With Rheumatoid Arthritis (Ra) Receiving Adalimumab or Etanercept Monotherapy In Europe. *Value Health*. 2014 Nov;17(7): A374. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2579.
- 241] Gaubitz M, Göttl KH, Behmer O, et al. Etanercept is effective as monotherapy or in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis: subanalysis of an observational study. *Clin Rheumatol*. 2017 Sep;36(9):1989-1996. doi: 10.1007/s10067-017-3757-8.
- 242] Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med*. 2005 Jul;72(4):250-6.

- 243] Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):28-38.
- 244] Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jun;98(6):1315-24. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x.
- 245] Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;2011(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- 246] Calabrese LH, Calabrese C, Kirchner E. The 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Should Include New Standards for Hepatitis B Screening: Comment on the Article by Singh et al., *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):723-4. doi: 10.1002/acr.22865.
- 247] Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):764-9. doi: 10.1002/acr.20037.
- 248] van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology.* 1996 Dec;47(6):1531-4. doi: 10.1212/wnl.47.6.1531.
- 249] Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2014 Jan;13(1):54-8. doi: 10.1016/j.autrev.2013.09.002.
- 250] Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jun 17;16(3):R125. doi: 10.1186/ar4582
- 251] Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003 May 20;138(10):807-11. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008.

- 252] Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):637-40. doi: 10.1002/art.23280.
- 253] Konttinen L, Kankaanpää E, Luosujärvi R, et al. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol.* 2006 Nov;25(6):882-4.
- 254] Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1118-25. doi: 10.3899/jrheum.090074.
- 255] Eungdamrong J, Boyd KP, Meehan SA, et al. Muckle-Wells treatment with anakinra. *Dermatol Online J.* 2013 Dec 16;19(12):20720.
- 256] Köhler BM, Lorenz HM, Blank N. IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol.* 2018 Dec;5(4):230-234. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.18036.
- 257] Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, et al. Refractory relapsing polycondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology (Oxford).* 2006 Apr;45(4):491-2.
- 258] Gratton SB, Scalapino KJ, Fye KH. Case of anakinra as a steroid-sparing agent for gout inflammation. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1268-70. doi: 10.1002/art.24694.
- 259] Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1006-12. doi: 10.1136/ard.2005.048371.
- 260] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013 May 4;381(9877):1541-50.
- 261] Zhang X, Chen YC, Fettner S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab after subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Aug;51(8):620-30. doi: 10.5414/CP201904.
- 262] Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017 May;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.

- 263] Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687.
- 264] Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin*. 2012 Mar-Apr;8(2):78-83. doi: 10.1016/j.reuma.2011.08.002.
- 265] Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Mutti A, et al. Long-term safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013 Oct;12(12):1115-7. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.011.
- 266] Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;2009(4):CD007277. doi: 10.1002/14651858.CD007277.pub2.
- 267] Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):143-50. doi: 10.1136/ard.2006.061002.
- 268] Harrold LR, John A, Best J, Zlotnick S, et al. Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol*. 2017 Sep;36(9):2135-2140. doi: 10.1007/s10067-017-3742-2.
- 269] Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed, pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759.
- 270] Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2011 Nov;31(11):1493-9. doi: 10.1007/s00296-010-1526-y.
- 271] Iwata S, Tanaka Y. Progress in understanding the safety and efficacy of Janus kinase inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Oct;12(10):1047-57. doi: 10.1080/1744666X.2016.1189826.
- 272] Migita K, Izumi Y, Torigoshi T, et al. Inhibition of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signalling pathway in rheumatoid synovial fibroblasts using small molecule compounds. *Clin Exp Immunol*. 2013 Dec;174(3):356-63.

- 273] Migita K, Koga T, Komori A, et al. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2309-17. doi: 10.3899/jrheum.101362.
- 274] Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
- 275] Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):253-61.
- 276] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
- 277] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients with Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):506-517.
- 278] Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094.
- 279] Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):234-243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May;13(5):320.
- 280] Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Sep;12(9):911-9. doi: 10.1080/1744666X.2016.1214576.
- 281] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):457-468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.

- 282] Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9.
- 283] Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2763-2774.
- 284] Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial, *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1.
- 285] Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Fleischmann R, et al. Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):289-292. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211871.
- 286] Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results, from the randomised controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247.
- 287] Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):27-35. doi: 10.1002/art.20712.
- 288] Stamm TA, Machold KP, Aletaha D, et al. Induction of sustained remission in early inflammatory arthritis with the combination of infliximab plus methotrexate: the DINORA trial. *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 9;20(1):174. doi: 10.1186/s13075-018-1667-z.

- 289] Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010 Jun;9(8):574-82. doi: 10.1016/j.autrev.2010.04.002.
- 290] Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993.
- 291] Holloway, K. & van Dijk, L. *The World Medicines Situation 2011, Rational Use of Medicines* 3rd edn. World Health Organization, Geneva, 2011.
- 292] Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):974-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209166. Epub 2016 Mar 8.
- 293] Drosos AA, Pelechas E, Kaltsonoudis E, Voulgari PV. Therapeutic Options and Cost-Effectiveness for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2020 Jun 26;22(8):44. doi: 10.1007/s11926-020-00921-8.
- 294] Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
- 295] Pelechas E, Drosos AA. Etanercept biosimilar SB-4. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Mar;19(3):173-179. doi: 10.1080/14712598.2019.1566456.
- 296] Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. ABP 501 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Mar;18(3):317-322. doi: 10.1080/14712598.2018.1430760.
- 297] Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, et al. Measures of disease frequency: prevalence and incidence. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(1):c17-20. doi: 10.1159/000286345.
- 298] Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1957 Apr;47(4 Pt 2):4-24. doi: 10.2105/ajph.47.4_pt_2.4.
- 299] Rothman KJ: *Epidemiology: An Introduction.* New York, Oxford University Press, 2002.

- 300] MacGregor AJ, Silman AJ. A reappraisal of the measurement of disease occurrence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992 Aug;19(8):1163-5.
- 301] Kirwan JR, Silman AJ. Epidemiological, sociological and environmental aspects of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1987 Dec;1(3):467-89. doi: 10.1016/s0950-3579(87)80041-9.
- 302] Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005 Mar;4(3):130-6. doi: 10.1016/j.autrev.2004.09.002
- 303] Ali-Gombe A, Adebajo A, Silman A. Methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations. *Br J Rheumatol*. 1995 Aug;34(8):781-4. doi: 10.1093/rheumatology/34.8.781.
- 304] Mijiyawa M. Epidemiology and semiology of rheumatoid arthritis in Third World countries. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Feb;62(2):121-6.
- 305] Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1997 Oct;27(2):123-40. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80012-1.
- 306] Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Aug;6(8):468-76. doi: 10.1038/nrrheum.2010.86.
- 307] Australian Institute of Health and Welfare. Rheumatoid Arthritis. Australian Institution of Health and Welfare. <https://www.aihw.gov.au/reports/arthritis-other-musculoskeletal-conditions/rheumatoid-arthritis/contents/who-gets-rheumatoid-arthritis>, Accessed 30 Aug 2019.
- 308] Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol*. 1989 Jun;129(6):1170-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115238.
- 309] Harvey J, Lotze M, Stevens MB, et al. Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence. *Arthritis Rheum*. 1981 May;24(5):717-21. doi: 10.1002/art.1780240515.
- 310] Brighton SW, de la Harpe AL, van Staden DJ, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in a rural African population. *J Rheumatol*. 1988 Mar;15(3):405-8.
- 311] Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J Rheumatol*. 1993 Apr;20(4):618-22.

- 312] Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2010 Aug;35(1):10-4. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.009.
- 313] Carmona L, Cross M, Williams B, et al. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):733-45. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.001.
- 314] Brownson RC, Petitti DB (2006) *Applied epidemiology: theory to practice*, 2nd edn. Oxford University Press, United Kingdom.
- 315] Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(2 Suppl 1):1-12. doi: 10.2165/00019053-200422001-00002.
- 316] Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2014 Sep;32(9):841-51. doi: 10.1007/s40273-014-0174-6.
- 317] Widdifield J. Preventing Rheumatoid Arthritis: A Global Challenge. *Clin Ther.* 2019 Jul;41(7):1355-1365. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.019.
- 318] Munn Z, Moola S, Lisy K, et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015 Sep;13(3):147-53.
- 319] Gomersall JS, Jadotte YT, Xue Y, et al. Conducting systematic reviews of economic evaluations. *Int J Evid Based Healthc.* 2015 Sep;13(3):170-8. doi: 10.1097/XEB.0000000000000063.
- 320] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000 Apr 19;283(15):2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2.
- 321] Rudan I, Sidhu S, Papan A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *J Glob Health.* 2015 Jun;5(1):010409. doi: 10.7189/jogh.05.010409.
- 322] Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1463-1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920.

- 323] Almutairi K, Nossent J, Preen D, et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2020 Nov 11. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0.
- 324] Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol.* 1980 Jan;111(1):87-98. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112878.
- 325] Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576-82. doi: 10.1002/art.27425.
- 326] Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases.* Oxford: Oxford University Press, 1993.
- 327] Valkenburg HA. Epidemiologic considerations of the geriatric population. *Gerontology.* 1988;34 Suppl 1:2-10. doi: 10.1159/000212980.
- 328] Hochberg MC. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in England and Wales, 1970-1982. *Semin Arthritis Rheum.* 1990 Apr;19(5):294-302. doi: 10.1016/0049-0172(90)90052-h.
- 329] Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, et al. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum.* 1991 Dec;34(12):1502-7. doi: 10.1002/art.1780341205.
- 330] Jacobsson LT, Hanson RL, Knowler WC, et al. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five-year period. *Arthritis Rheum.* 1994 Aug;37(8):1158-65. doi: 10.1002/art.1780370808.
- 331] Spector TD, Hart DJ, Powell RJ. Prevalence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in women: evidence for a secular decline. *Ann Rheum Dis.* 1993 Apr;52(4):254-7. doi: 10.1136/ard.52.4.254.
- 332] Kaipiainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):94-100.
- 333] Kaipiainen-Seppänen O, Kautiainen H. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2132-8.

- 334] Doran MF, Pond GR, Crowson CS, et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):625-31. doi: 10.1002/art.509.
- 335] Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, et al. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann Rheum Dis.* 1999 Dec;58(12):751-6. doi: 10.1136/ard.58.12.751.
- 336] Odegård S, Kvien TK, Uhlig T. Incidence of clinically important 10-year health status and disease activity levels in population-based cohorts with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Jan;35(1):54-60.
- 337] Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jun;65(6):870-8.
- 338] Englund M, Jöud A, Geborek P, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Aug;49(8):1563-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq127.
- 339] Pedersen JK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of Rheumatoid Arthritis in the Southern part of Denmark from 1995 to 2001. *Open Rheumatol J.* 2007; 1:18-23. doi: 10.2174/1874312900701010018.
- 340] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013, a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- 341] Diffin JG, Lunt M, Marshall T, et al. Has the severity of rheumatoid arthritis at presentation diminished over time? *J Rheumatol.* 2014 Aug;41(8):1590-9. doi: 10.3899/jrheum.131136.
- 342] Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2616-24. doi: 10.1002/art.21259.

- 343] Haugeberg G, Hansen IJ, Soldal DM, et al. Ten years of change in clinical disease status and treatment in rheumatoid arthritis: results based on standardized monitoring of patients in an ordinary outpatient clinic in southern Norway. *Arthritis Res Ther*, 2015 Aug 20;17(1):219. doi: 10.1186/s13075-015-0716-0.
- 344] Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62(8):722-7. doi: 10.1136/ard.62.8.722.
- 345] Watts RA, Mooney J, Lane SE, et al. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul;43(7):920-3. doi: 10.1093/rheumatology/keh210.
- 346] Kaipiainen-Seppänen O, Myllykangas-Luosujärvi R, Lampainen E, et al. Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduces need for dialysis due to secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(4):232-5. doi: 10.1080/030097400750041370.
- 347] Sokka T, Kautiainen H, Häkkinen A, et al. Radiographic progression is getting milder in patients with early rheumatoid arthritis. Results of 3 cohorts over 5 years. *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1073-82.
- 348] Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1009-19.
- 349] Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P. Stable occurrence of knee and hip total joint replacement in Central Finland between 1986 and 2003: an indication of improved long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):341-4.
- 350] da Silva E, Doran MF, Crowson CS, et al. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr 15;49(2):216-20. doi: 10.1002/art.10998.
- 351] Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S, et al. Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint replacement rates remain unchanged: results from two UK inception cohorts. *Arthritis Rheumatol*, 2014 May;66(5):1081-9. doi: 10.1002/art.38344.
- 352] Louie GH, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983-2007. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):868-71. doi: 10.1136/ard.2009.112474.

- 353] Tiippana-Kinnunen T, Paimela L, Peltomaa R, et al. Work disability in Finnish patients with rheumatoid arthritis: a 15-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):88-94.
- 354] Rantalaiho VM, Kautiainen H, Järvenpää S, et al. Decline in work disability caused by early rheumatoid arthritis: results from a nationwide Finnish register, 2000-8. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):672-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200701.
- 355] Krishnan E, Fries JF. Reduction in long-term functional disability in rheumatoid arthritis from 1977 to 1998: a longitudinal study of 3035 patients. *Am J Med*. 2003 Oct 1;115(5):371-6. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00397-8.
- 356] Holte HH, Tambs K, Bjerkedal T. Time trends in disability pensioning for rheumatoid arthritis, osteoarthritis and soft tissue rheumatism in Norway 1968-97. *Scand J Public Health*. 2003;31(1):17-23. doi: 10.1080/14034940210165118.
- 357] Combe B, Rincheval N. Early lessons from the recent-onset rheumatoid arthritis cohort ESPOIR. *Joint Bone Spine*. 2015 Jan;82(1):13-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.07.003.
- 358] Gordon P, West J, Jones H, et al. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2409-15.
- 359] Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2529-33.
- 360] Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005.
- 361] Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, et al. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1057-1063.
- 362] Myasoedova E, Gabriel SE, Matteson EL, et al. Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? *J Rheumatol*. 2017 Jun;44(6):732-739.
- 363] Reduced Mortality Risk in Rheumatoid Arthritis: Findings from Two UK Inception Cohorts, <http://acrabstracts.org/abstract/reduced-mortality-risk-in-rheumatoid-arthritis-findings-from-two-uk-inception-cohorts>.

- 364] <http://acrabstracts.org/abstract/mortality-trends-in-rheumatoid-arthritis-during-the-biologic-era-1998-to-2011/> [accessed 23.02.16].
- 365] Pountain G. The prevalence of rheumatoid arthritis in the Sultanate of Oman. *Br J Rheumatol.* 1991 Feb;30(1):24-8. doi: 10.1093/rheumatology/30.1.24. PMID: 1991212.
- 366] Ali-Gombe A, Adebajo A, Silman A. Methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations. *Br J Rheumatol.* 1995 Aug;34(8):781-4. doi: 10.1093/rheumatology/34.8.781. PMID: 7551666.
- 367] Lau E, Symmons D, Bankhead C, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong. *J Rheumatol.* 1993 Jul;20(7):1133-7.
- 368] Hameed K, Gibson T, Kadir M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in affluent and poor urban communities of Pakistan. *Br J Rheumatol.* 1995 Mar;34(3):252-6. doi: 10.1093/rheumatology/34.3.252.
- 369] Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum.* 1992 Jul;35(7):745-8. doi: 10.1002/art.1780350705.
- 370] Adler E, Abramson JH, Goldberg R, et al. Rheumatoid arthritis in a Jerusalem population. II. Epidemiology of rheumatoid factors. *Am J Epidemiol.* 1967 May;85(3):378-86. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120699.
- 371] Amit M, Guedj D, Wysenbeek AJ. Expression of rheumatoid arthritis in two ethnic Jewish Israeli groups. *Ann Rheum Dis.* 1996 Jan;55(1):69-72. doi: 10.1136/ard.55.1.69.
- 372] MacGregor AJ, Riste LK, Hazes JM, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in black-Caribbeans compared with whites in inner city Manchester. *Ann Rheum Dis.* 1994 May;53(5):293-7. doi: 10.1136/ard.53.5.293.
- 373] Engel A, Roberts J, Burch TA. Rheumatoid arthritis in adults. *Vital Health Stat* 11. 1966 Sep;(17):1-43.
- 374] López-Méndez A, Paul WA, Alarcón GS. Rheumatoid arthritis in American blacks: a clinical and radiological study. *J Rheumatol.* 1989 Sep;16(9):1197-200.
- 375] Chikanza IC, Stein M, Lutalo S, Gibson T. The clinical, serologic and radiologic features of rheumatoid arthritis in ethnic black Zimbabwean and British Caucasian patients. *J Rheumatol.* 1994 Nov;21(11):2011-5.

- 376] Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1978 Apr 20;298(16):869-71. doi: 10.1056/NEJM197804202981602.
- 377] de Jongh BM, van Romunde LK, Valkenburg HA, et al. Epidemiological study of HLA and GM in rheumatoid arthritis and related symptoms in an open Dutch population. *Ann Rheum Dis*. 1984 Aug;43(4):613-9. doi: 10.1136/ard.43.4.613.
- 378] Woodrow JC, Nichol FE, Zaphiropoulos G. DR antigens and rheumatoid arthritis: a study of two populations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Nov 14;283(6302):1287-8. doi: 10.1136/bmj.283.6302.1287.
- 379] Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Nov;30(11):1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102.
- 380] Gao X, Gazit E, Livneh A, et al. Rheumatoid arthritis in Israeli Jews: shared sequences in the third hypervariable region of DRB1 alleles are associated with susceptibility. *J Rheumatol*. 1991 Jun;18(6):801-3.
- 381] Ollier WE, Stephens C, Awad J, et al. Is rheumatoid arthritis in Indians associated with HLA antigens sharing a DR beta 1 epitope? *Ann Rheum Dis*. 1991 May;50(5):295-7. doi: 10.1136/ard.50.5.295.
- 382] Isomäki HA. Prevalence and social impact of rheumatic diseases in Finland. *J Rheumatol Suppl*. 1983 Nov; 10:29-33.
- 383] Silman A, Davies P, Currey HL, et al. Is rheumatoid arthritis becoming less severe? *J Chronic Dis*. 1983;36(12):891-7. doi: 10.1016/0021-9681(83)90011-5.
- 384] Boki KA, Drosos AA, Tzioufas AG, et al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jul;52(7):517-9. doi: 10.1136/ard.52.7.517.
- 385] Wordsworth BR HLA and rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1992; 31:128-9.
- 386] Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet*. 1978 Mar 18;1(8064):569-71.
- 387] Hazes JM, van Zeben D. Oral contraception and its possible protection against rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991 Feb;50(2):72-4. doi: 10.1136/ard.50.2.72.

- 388] Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytical epidemiological studies using meta-analysis. *Br J Rheumatol*. 1989;28 Suppl 1:11-2; discussion 18-23.
- 389] van Zeben D, Hazes JM, Vandenbroucke JP, et al. Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis Rheum*. 1990 Oct;33(10):1462-5. doi: 10.1002/art.1780331002.
- 390] Hazes JM. Pregnancy and its effect on the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991 Feb;50(2):71-2. doi: 10.1136/ard.50.2.71.
- 391] Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 Feb;35(2):152-5. doi: 10.1002/art.1780350205.
- 392] Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Jun;37(6):808-13. doi: 10.1002/art.1780370605.
- 393] Silman AJ. Is pregnancy a risk factor in the causation of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 1986 Dec;45(12):1031-4. doi: 10.1136/ard.45.12.1031.
- 394] James WH. Rheumatoid arthritis, the contraceptive pill, and androgens. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jun;52(6):470-4. doi: 10.1136/ard.52.6.470.
- 395] Hall GM, Perry LA, Spector TD. Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. *Ann Rheum Dis*. 1993 Mar;52(3):211-4. doi: 10.1136/ard.52.3.211.
- 396] Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. Hormonal pattern in women affected by rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest*. 1993 Sep;16(8):619-24. doi: 10.1007/BF03347683.
- 397] Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet*. 1968 Aug 17;2(7564):380-2. doi: 10.1016/s0140-6736(68)90595-3.
- 398] Adebajo AO, Birrell F, Hazleman BL. The pattern of rheumatic disorders seen amongst patients attending urban and rural clinics in west Africa. *Clin Rheumatol*. 1992 Dec;11(4):512-5. doi: 10.1007/BF02283109.
- 399] Adebajo A, Davis P. Rheumatic diseases in African blacks. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Oct;24(2):139-53. doi: 10.1016/s0049-0172(05)80007-1.

- 400] Essouma M, Nkeck JR, Endomba FT, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2020 Apr 17;9(1):81. doi: 10.1186/s13643-020-01342-5.
- 401] Pearce EJ, Caspar P, Grzych JM, et al. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. *J Exp Med*. 1991 Jan 1;173(1):159-66. doi: 10.1084/jem.173.1.159.
- 402] Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24(11):2129-33.
- 403] Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology*, (Oxford). 2006 Dec;45(12):1549-54. doi: 10.1093/rheumatology/ke1140.
- 404] Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, Barouta G, Sakkas LI. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 May 26;11:98.
- 405] Drosos AA, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greece: clinical, serological and genetic considerations. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Sep-Oct;13 Suppl 12:S7-12.
- 406] Cutbush S, Ollier W, Papasteriades C, Awad J, Boki K, Moutsopoulos H, et al. Association of DR4 related RFLP bands and RA in Greeks. *Autoimmunity*. 1990;8(2):169-71. doi: 10.3109/08916939008995735.
- 407] Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, Drosos AA, Moutsopoulos HM, Lanchbury JS. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR beta shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum*. 1992 Jul;35(7):749-55. doi: 10.1002/art.1780350706.
- 408] Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):835-41. doi: 10.1136/ard.62.9.835.
- 409] Cummings KM, Proctor RN. The changing public image of smoking in the United States: 1964-2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jan;23(1):32-6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0798.

- 410] Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Behrakis P. Smoking in Greece Where we stand in 2020. *Pneumon* 2020, 33(2):59-67.
- 411] Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2140-6. doi: 10.1093/rheumatology/keq202.
- 412] Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):1962-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203323.
- 413] Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):645-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
- 414] Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH, Buckner JH, Gregersen PK, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):147-152. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209154.
- 415] Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, et al. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1357-1364. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210431.
- 416] Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis--a case control study. *Scand J Rheumatol*. 1991;20(6):419-26. doi: 10.3109/0300974910909.
- 417] Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3804-12. doi: 10.1002/art.20731.
- 418] Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 30;16(5):446. doi: 10.1186/s13075-014-0446-8.

- 419] Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):R16. doi: 10.1186/ar2123.
- 420] Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jan;73(1):69-77. doi: 10.1002/art.41487.
- 421] Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019 Jul 2;2019:3579081. doi: 10.1155/2019/3579081.
- 422] Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007 Aug 1;179(3):1634-47. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
- 423] Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2012 Dec;31(12):1733-9. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7.
- 424] Bragazzi NL, Watad A, Neumann SG, Simon M, Brown SB, Abu Much A, et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Jul;29(4):378-388. doi: 10.1097/BOR.0000000000000397.
- 425] Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1845-1852. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211620.
- 426] Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):207-13.
- 427] Chen H, Wang J, Zhou W, Yin H, Wang M. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2015 Sep;42(9):1563-9. doi: 10.3899/jrheum.150195.
- 428] Iliodromiti Z, Zografaki I, Papamichail D, Stavrou T, Gaki E, Ekizoglou C, et al. Increase of breast-feeding in the past decade in Greece, but still low uptake: cross-sectional studies in 2007 and 2017. *Public Health Nutrition* 2020;23(6):961–70.

