



Artritis psoriásica: Contribuciones al conocimiento de su patogenia, de sus comorbilidades y al perfil de seguridad de su tratamiento

Noemí Busquets Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Universitat de Barcelona

**ARTRITIS PSORIÀSICA: CONTRIBUCIONES AL CONOCIMIENTO DE
SU PATOGENIA, DE SUS COMORBILIDADES Y AL PERFIL DE
SEGURIDAD DE SU TRATAMIENTO**

Tesis presentada por

Noemí Busquets Pérez

Para obtener el título de doctora por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Joan Miquel Nolla Solé/Loreto Carmona Ortells

Programa de doctorat Medicina

Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

Barcelona, Junio del 2014



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Facultad de Medicina

Campus de Ciències de la Salut de Bellvitge
Pavelló de Govern, 1ª planta
c/ Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Spain
Phone 34 93 403 99 93

El Dr. Joan Miquel Nolla Solé, Professor Agregat del Departament de Ciències Clíniques de la Universitat de Barcelona y la Dra. Loreto Carmona Ortells, Directora científica del Instituto de Salud Musculoesquelética, de Madrid.

CERTIFICAN

Que la Tesis Doctoral **“ARTRITIS PSORIÁSICA: CONTRIBUCIONES AL CONOCIMIENTO DE SU PATOGENIA, DE SUS COMORBILIDADES Y AL PERFIL DE SEGURIDAD DE SU TRATAMIENTO”**, presentada por Noemí Busquets Pérez, ha sido realizada bajo su dirección y reúne las características metodológicas necesarias para ser defendida ante el tribunal correspondiente.

L'Hospitalet de Llobregat, 19 de febrero de 2014

A mi familia

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento al Dr J.M. Nolla Solé, director de esta tesis, por toda su ayuda, su constancia y su tiempo que han hecho posible la realización de este proyecto, así como por su amistad y confianza durante la realización de este trabajo.

A la Dra Loreto Carmona Ortells, co-directora de esta tesis, por su respaldo y su colaboración y especialmente agradecerle todo lo que me ha enseñado a lo largo de estos últimos años.

También a todos quienes estuvieron vinculados de alguna manera a estos proyectos, los cuáles han hecho posible que se pudieran llevar a cabo, especialmente al Dr Jesús Rodríguez Moreno por transmitirme su entusiasmo por la artritis psoriásica, por su ayuda, su amistad y por haber compartido los obstáculos y las anécdotas sucedidas en el transcurso del primer y segundo trabajo presentados en esta tesis, a Carmen Gómez Vaquero por todo su asesoramiento con los análisis estadísticos, su orientación y sus consejos, y a todos mis compañeros del servicio de reumatología del Hospital de Bellvitge por los buenos momentos compartidos durante la residencia.

El tercer trabajo presentado en esta tesis no hubiera sido posible sin la constante labor investigadora de la unidad de investigación de la sociedad española de reumatología. Me gustaría expresarles mi gratitud por el material y soporte técnico prestado para la realización de este tercer trabajo y expresar mi más profundo reconocimiento a su gran labor investigadora, así como a la promoción y la incentivación de la investigación por parte de los reumatólogos en este país.

Como formación complementaria a esta tesis, tuve la oportunidad de realizar una estancia en la unidad de espondiloartropatías del Hospital Chapel Allerton en Leeds (Reino Unido). Esta estancia no hubiera sido posible sin la apreciada ayuda del Dr Xavier Surís Armangué a quien me gustaría agradecerle su compañerismo y su respaldo en todo momento, en todos mis proyectos. También agradecerles a mis

compañeros del Hospital de Granollers su confianza y su amistad mostrada en el día a día.

Esta estancia también fue posible gracias a las becas concedidas por la Sociedad española de reumatología y por la Sociedad catalana de reumatología que facilitaron mi admisión en el hospital Chapel Allerton y fueron de gran ayuda. Desde aquí, me gustaría reconocerles su labor fomentando la investigación y facilitando la formación y el trabajo conjunto entre reumatólogos.

A todos, mi mayor reconocimiento y gratitud.

Barcelona, mayo 2014.

Índice

Abreviaturas	11
Motivación general y personal	17
Índice de tablas.....	19
1 Introducción	21
1.1 Breve historia de la artritis psoriásica	23
1.2 Relación entre la psoriasis y la artritis	24
1.2.1 Relación entre la gravedad de la psoriasis y de la artritis.....	25
1.2.2 Relación entre psoriasis y formas clínicas de artropatía psoriásica.....	26
1.3 Epidemiología	26
1.4 Etiología	28
1.4.1 Factores genéticos.....	28
1.4.2 Factores ambientales	29
1.5 Patogenia	30
1.5.1 Compejo sinovio-entesis	31
1.5.2 Inmunopatología	32
1.5.3 Destrucción tisular y remodelado óseo.....	33
1.6 Anatomía patológica	34
1.7 Cuadro clínico	35
1.7.1 Manifestaciones articulares	36
1.7.2 Manifestaciones extraarticulares.....	38
1.7.3 La psoriasis.....	38
1.7.4 La afección ocular	41
1.8 Manifestaciones radiológicas	42
1.9 Diagnóstico y criterios de clasificación	44
1.9.1 Criterios de Moll y Wright	45
1.9.2 Otros criterios de clasificación	46
1.10 Diagnóstico de la artritis psoriásica precoz.....	56
1.11 Instrumentos de medida de la actividad y de la capacidad funcional en la artritis psoriásica	61
1.12 Comorbilidades en la artritis psoriásica.....	69
1.12.1 Riesgo cardiovascular en la artritis psoriásica.....	69

1.12.2	Osteoporosis en la artritis psoriásica	72
1.13	Tratamiento.....	80
1.13.1	AINE	80
1.13.2	Glucocorticoides.....	80
1.13.3	FAME clásicos	81
1.13.4	Tratamientos anti-TNF.....	86
1.13.5	Tratamiento con anti-TNF en pacientes ancianos.....	93
2	Hipótesis.....	105
3	Objetivos.....	109
4	Trabajos de investigación y resumen de los resultados.....	113
4.1	Trabajo 1: <i>Relationship between psoriatic arthritis and moderate–severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. Clin Rheumatol 2012; 31:139-43.</i>	115
4.1.1	Resumen de los resultados.....	118
4.2	Trabajo 2: <i>Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. In press. Reumatol Clin 2013.</i>	120
4.2.1	Resumen de los resultados.....	123
4.3	Trabajo 3: <i>Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 1999-2004.</i>	125
4.3.1	Resumen de los resultados.....	127
5	Discusión.....	129
6	Conclusiones.....	145
6.1	Trabajo nº 1	147
6.2	Trabajo nº 2	147
6.3	Trabajo nº 3	148
7	Bibliografía.....	149
8	Otros trabajos relacionados con el proyecto	169
8.1	<i>Revisión sistemática: eficacia y seguridad del tratamiento con anti-TNF en el paciente de edad avanzada. Reumatol Clin 2011; 7: 104 – 112.</i>	171
8.2	<i>Busquets-Perez N, Marzo-Ortega H, Emery P. Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. Expert Opin Emerg Drugs 2013; 18: 71-86.</i>	174

Abreviaturas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ALT	Alanina amino transferasa
AMDF	<i>Arithmetic mean of desirability functions</i>
Anti-PCC	Anticuerpo contra péptidos citrulinados
AP	Artritis psoriásica
AR	Artritis Reumatoide
ARA	Asociación Americana de Reumatología
CASPAR	<i>Classification criteria for Psoriatic Arthritis</i>
COX-2	Ciclooxigenasa 2
CPDAI	<i>Composite Psoriatic Disease Activity Index</i>
DAPSA	<i>Disease Activity index for PSoriatic Arthritis</i>
DAREA	<i>Disease Activity index for Reactive arthritis</i>
DAS-28	<i>Disease activity score 28</i>
DE	Desviación estándar
DEXA	Absorciometría fotónica dual con rayos X de doble energía
DMO	Densidad mineral ósea
EA	Espondilitis anquilosante
EARP	<i>Early arthritis for psoriatic patients</i>
ESSG	Grupo Europeo de estudio de Espondiloartritis
EVA	Escala analógica visual
EULAR	Liga europea contra el reumatismo
FAME	Fármaco modificador de la enfermedad
Fc	Fracción constante
GRACE	<i>GRAPPA Composite Exercise</i>
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
HLA	Antígeno de histocompatibilidad
HTA	Hipertensión arterial
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
IFD	Interfalángicas distales
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IMPACT	<i>Infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial</i>
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MASES	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MTX	Metotrexato

NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials</i>
PAQ	<i>Psoriasis assessment questionnaire</i>
PAQm	PAQ modificado
PASDAS	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i>
PASE	<i>Psoriatic arthritis screening and evaluation</i>
PASI	<i>Psoriatic Arthritis Severity Index</i>
PASQ	<i>Psoriasis and arthritis screening questionnaire</i>
PCR	Proteína C reactiva
PEST	<i>Psoriasis epidemiology screening tool</i>
PsAJAI	<i>Psoriatic Arthritis Joint Activity Index</i>
PsAQOL	<i>Psoriatic Arthritis Quality of Life Index</i>
PsARC	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
RANK	Receptor del factor nuclear B
RANKL	Ligando del receptor del factor nuclear B
RM	Resonancia Magnética
RR	Riesgo relativo
SF-36	<i>Short-Form 36</i>
SLZ	Sulfasalazina
SpA	Espondiloartritis
SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index</i>
TAC	Tomografía axial computarizada
Th	<i>T helper</i>
TGF	Factor transformador de crecimiento
TNF	Factor de necrosis tumoral
TOPAS	<i>Toronto psoriatic arthritis screen</i>
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Motivación general y personal

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad articular inflamatoria crónica, seronegativa, asociada a psoriasis, que puede cursar con dactilitis, entesitis, mono-oligo- ó poliartritis, con afectación de las interfalángicas dilaes (IFD), la sacroilíaca, espondilitis y artritis mutilante.

La relación entre la psoriasis y la artritis no se conoce con exactitud. Se ha descrito una asociación entre la presencia de artritis en las interfalángicas distales (IFD) y la presencia de onicopatía. A su vez, la onicopatía se asocia a la psoriasis grave y ésta a la AP. A pesar de estas observaciones, el conocimiento acerca de la interrelación de estos dos procesos es escaso. Por este motivo se llevó a cabo el primer trabajo presentado en esta tesis con el objetivo de evaluar la prevalencia de psoriasis grave en los pacientes con AP y evaluar las asociaciones clínicas entre ambos procesos.

En el segundo trabajo presentado se estudió la densidad mineral ósea en los pacientes con AP para establecer la prevalencia de osteoporosis y de baja masa ósea esperada por edad, así como la frecuencia de fracturas clínicas de bajo impacto, en los pacientes con AP. Está claramente establecido que la osteoporosis se asocia a la AR (artritis reumatoide) y que las fracturas de naturaleza osteoporótica agravan de forma acusada la morbilidad de ésta enfermedad. En cambio, el grado de conocimiento existente acerca de la magnitud del problema de la pérdida ósea en la AP es mucho menor. Los estudios publicados son escasos y los resultados discordantes, de ahí la necesidad de este segundo estudio.

La terapia anti-TNF- α ha mejorado de manera sustancial el pronóstico de los pacientes con AP, así como el pronóstico de los pacientes con otras artropatías inflamatorias. A pesar de ello, existen aspectos respecto al perfil de seguridad, como el mayor riesgo a contraer infecciones, que deben considerarse al prescribir este tipo de tratamiento. La media de edad de los pacientes en los ensayos clínicos con terapia anti-TNF- α es de alrededor de 50 años, por lo que existe poca información acerca de la efectividad de estos tratamientos en las personas ancianas, que a menudo se visitan en las consultas de reumatología y son candidatos a una terapia anti-TNF- α . Por esta razón se realizó el

tercer trabajo presentado en esta tesis en el que se evaluó la efectividad de estos fármacos en la población anciana.

En mi ejercicio diario como reumatóloga en el Hospital General de Granollers me dedico de forma preferente a la atención de pacientes con SpA (espondiloartropatía) (AP y EA). Estas enfermedades han ejercido sobre mí una poderosa atracción desde la etapa de residencia que llevé a cabo en el Hospital Universitari de Bellvitge. De hecho, mi estancia en el Servicio de Reumaotología en el Hospital *Chapel Allerton* de Leeds, donde roté con la Dra Helena Marzo-Ortega, un referente en el ámbito de las SpA, no hizo sino acrecentar mi interés por el tema.

Como no podía ser de otra manera, mi actividad investigadora se ha dirigido al estudio de los pacientes con SpA, en especial a los afectos de AP. En esta memoria, se refleja la actividad realizada hasta la actualidad. Con los tres trabajos que se presentan se ha pretendido contribuir a aumentar el conocimiento sobre los tres aspectos de la AP mencionados con anterioridad: la relación entre la psoriasis moderada-grave y la afección articular, la relevancia de la pérdida ósea generalizada y los aspectos diferenciales del tratamiento anti-TNF en los pacientes de edad avanzada.

Índice de tablas

Tabla 1. Prevalencia de la artritis psoriásica.	28
Tabla 2. Descripción de las diferentes series publicadas de pacientes con AP.....	37
Tabla 3. Criterios de Bennett.....	48
Tabla 4. Criterios de Vasey y Espinoza.	49
Tabla 5. Criterios del ESSG.....	51
Tabla 6. Criterios de Fournié.	52
Tabla 7. Criterios de McGonagle.	53
Tabla 8. Criterios de CASPAR.	54
Tabla 9. Resumen de la sensibilidad y especificidad de los criterios descritos por los diferentes autores.	55
Tabla 10. Cuestionarios de <i>screening</i> de AP en pacientes con psoriasis.	58
Tabla 11. Instrumentos de medida en la AP.....	62
Tabla 12. Estudios acerca de la osteoporosis en pacientes con AP.	75
Tabla 13. Estudios de eficacia y seguridad en tratamientos anti-TNF en ancianos.	96

1 Introducción

1.1 Breve historia de la artritis psoriásica

La palabra “psoriasis” o “*psora*” se encuentra por primera vez en los trabajos de Dioscoride Pedanio en el primer siglo después de Cristo y procede del griego “*ψάω*” que significa “arañazo”, por el aspecto de las lesiones. Sin embargo, hasta hace relativamente poco, la psoriasis se confundía con la lepra, y se consideraba una variante no contagiosa, y no mutilante de esta enfermedad, también llamada “*lepra graecorum*” o “*leprous psoriasis*”, dependiendo de si era una forma discoide localizada o una forma confluyente policíclica. El término “lepra” refiriéndose a la psoriasis, se usó hasta principios del siglo XIX; 50 años más tarde Ferdinand von Hebra (1816-1880) estableció finalmente que la lepra y la psoriasis eran dos enfermedades completamente distintas.

Es en el siglo XIX cuando empieza a utilizarse el término artropatía psoriásica. En 1818, Jean Louis Marc Alibert (1768-1837) fue el primero en identificar la relación entre la psoriasis y algunas manifestaciones articulares inflamatorias.

La existencia de una asociación real entre las dos enfermedades fue descrita por Alphonse Devergie (1798-1879) en 1848 y particularmente por Pierre Ernest Bazin (1807-1878) en el período entre 1860 y 1870. Bazin fue el primero en introducir el término “*psoriasis arthritica*”, pero la definición de AP no corresponde a este último.

En 1888, Charles Bourdillon, en su tesis doctoral señaló algunas peculiaridades de la AP, como la afectación de las interfalángicas distales de las manos y los pies, y las características invalidantes que en ocasiones adopta la enfermedad.

Aunque la enfermedad no se describió hasta el siglo XIX, existen evidencias que indican que existieron enfermos con AP, con anterioridad a esa época. Así, en 1981, la paleopatóloga inglesa, Janet Rogers, describió un esqueleto sajón del siglo XIII, descubierto en una tumba en Towbridge, Wiltshire, con una artritis difusa, anquilosis de las interfalángicas y erosiones radiológicas en copa de lápiz, típicas de la AP (Pasero and Marson 2006). En 1992, Ronald A. Bloom y Patricia Smith describen un probable caso de AP (o alternativamente, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal)

en un esqueleto encontrado en la necrópolis israelí de Ein Gedi, que databa aproximadamente de hacía 2000 años(Pasero and Marson 2006). En 1896, Joe Zias y Piers Mitchell describieron dos esqueletos encontrados cerca del monasterio bizantino de Martirius en el desierto de Judea, que databan del siglo quinto a sexto antes de Cristo, en el que había signos de artritis mutilante, uno de los patrones clínicos de la AP(Zias and Mitchell 1996).

En el 2002, el grupo de paleopatólogos de Gino Fornaciari en Pisa describió el caso "*Dama con le trecce*", una momia natural del siglo XVI, descubierta durante la restauración de la iglesia de San Francisco de Arezzo(Ciranni 2002). Los resultados del análisis radiológico y anatómico, indicaron que se trataba de una artritis reumatoide, pero Bruce Rothschild(Rothschild 2002) planteó como alternativa el diagnóstico de espondiloartritis basándose en la disposición de las erosiones que eran centrales y marginales, la esclerosis periarticular y la neoformación ósea. Obviamente, las características de la artritis periférica indican que podía tratarse de la forma poliarticular de la AP.

Por todo ello existe suficiente evidencia para apoyar la antigüedad milenaria de esta enfermedad, a pesar de que su descripción sea relativamente reciente.

1.2 Relación entre la psoriasis y la artritis

A pesar de que la conexión entre psoriasis y artritis se propuso hace tiempo, la relación exacta entre psoriasis y artritis no se conoce con exactitud. En el siglo XIX, distintos dermatólogos franceses sospecharon una relación entre la psoriasis y ciertas manifestaciones articulares. En 1818, Jean Marc Alibert fue el primero en establecer la relación entre las lesiones cutáneas de la psoriasis y algunas manifestaciones articulares(Pasero and Marson 2006). Mucho más tarde, en 1960, Wright y Baker observaron que la coexistencia de artritis y psoriasis en un mismo paciente era más alta de la esperada por azar; fue entonces cuando se propuso la idea de que compartían una etiología común. En 1964, la Asociación Americana de Reumatología (ARA) clasificó por primera vez a la AP como una entidad distinta de otras enfermedades reumáticas(Scarpa, Biondi Oriente et al. 1997).

La mayoría de pacientes con AP manifiestan psoriasis durante el curso de la artritis, pero la frecuencia de AP entre los pacientes con psoriasis varía entre el 5% y alrededor del 40%(Gladman, Antoni et al. 2005). La psoriasis se presenta más frecuentemente antes que la artritis en los pacientes con AP, pero la artritis puede preceder a la enfermedad cutánea, y también se han descrito pacientes con AP clásica sin psoriasis.

Existen estudios que muestran prevalencias más altas de artritis entre los pacientes con psoriasis que en la población general. Un estudio sueco investigó la prevalencia de manifestaciones articulares inflamatorias en pacientes con psoriasis. El 48% de los pacientes con psoriasis decían tener o haber tenido alguna manifestación inflamatoria, y el 33% tenía artritis periférica y/o enfermedad axial, diagnosticada por un reumatólogo; de estos, el 45% no se había diagnosticado previamente (Alenius, Stenberg *et al.* 2002).

Por otro lado, se conoce que la psoriasis se presenta con más frecuencia en pacientes con artritis inflamatoria. Harrison *et al.*(Harrison B 1997) observaron que el 5,3% de los pacientes con poliartritis de reciente comienzo tenían psoriasis, aunque no compararon esta prevalencia con la prevalencia en la población general.

1.2.1 Relación entre la gravedad de la psoriasis y de la artritis

Se estima que la psoriasis es más grave, o intensa, en los pacientes que tienen AP, a pesar de que existen pacientes con psoriasis leve, que padecen una AP clásica.

Reich *et al.* (Reich, Kruger *et al.* 2009) evaluaron a un grupo de pacientes con psoriasis y AP ingresados en el hospital por psoriasis. Los pacientes presentaron un índice de actividad medio de la psoriasis alto, siendo superior en los pacientes con AP. De la misma manera, Gelfand *et al.* (Gelfand, Gladman *et al.* 2005) analizaron la prevalencia de AP en la población de Estados Unidos; observando que la prevalencia de AP entre los pacientes con psoriasis aumentaba de manera significativa a medida que aumentaba el área de superficie corporal afectada por psoriasis. Existen otros estudios (Scarpa, Oriente *et al.* 1984) que también sugieren que la prevalencia de AP aumenta en base a la extensión de la psoriasis. Por otro lado, Leczinsky (Leczinsky 1948) observó

una frecuencia del 20% de artritis entre los pacientes con psoriasis grave, en comparación a un 2% entre los pacientes con afectación cutánea moderada.

Sin embargo, Cohen *et al.* (Cohen, Reda *et al.* 1999) analizaron las características de la psoriasis y de la AP de 221 pacientes con AP activa pero no encontraron ninguna relación entre los dos procesos en cuanto a los parámetros de gravedad, excepto para la onicopatía que se asociaba con la afectación de las IFD.

1.2.2 Relación entre psoriasis y formas clínicas de artropatía psoriásica

La onicopatía psoriásica se presenta de manera frecuente en los pacientes con AP(Wright 1979), y ésta se asocia con tasas más altas de onicopatía que la psoriasis aislada (Scarpa, Oriente *et al.* 1984). Williamson *et al.* (Williamson, Dalbeth *et al.* 2004) observaron que la onicopatía severa se asociaba a psoriasis cutánea grave. Así mismo encontraron que los pacientes con enfermedad articular en las IFD presentaban una onicopatía más intensa.

Existe relación entre la presencia de onicopatía y de inflamación en las articulaciones IFD (Jones S 1994; Cohen, Reda *et al.* 1999). Se han publicado estudios que apoyan la hipótesis de una afectación secuencial de la uña y de la falange distal primero, y con posterioridad de la articulación adyacente; la afectación de la articulación IFD se considera secundaria a la de la falange distal(Scarpa, Soscia *et al.* 2006).

En cuanto a otras formas clínicas de AP, existen pocos estudios al respecto. En un trabajo de Barraclough *et al.* (Barraclough 1977) en el que los autores analizan a pacientes con espondiloartritis, se observa que los enfermos con sacroilítis presentaban formas de psoriasis más graves.

1.3 Epidemiología

Existen estudios realizados en diferentes países que muestran que la prevalencia de la psoriasis varía entre el 0,6% al 4,8%(Gladman 2004).

Los factores étnicos parecen influenciar la prevalencia de la psoriasis. En un estudio realizado en Estados Unidos se observó una prevalencia del 2,5% entre caucásicos y del 1,3% entre los pacientes afroamericanos(Gelfand, Stern et al. 2005).

Existen diferentes trabajos en los que se evalúa la prevalencia de la AP, si bien ésta podría estar infraestimada como consecuencia de varios factores. Por un lado, la artritis que precede la psoriasis a veces no se reconoce como AP, y la artritis que afecta al raquis o a la sacroilíaca puede pasar desapercibida, a menos que los pacientes se evalúen radiográficamente; y también porque el curso de la AP es variable y puede entrar en un período de remisión.

La prevalencia de la AP varía del 0,02% al 0,05% en estudios publicados antes del 2000 (Lomholt 1963; Scarpa, Oriente et al. 1984; Shbeeb, Uramoto et al. 2000). Estas estimaciones parecen ser menores que las de estudios más recientes, en los que la prevalencia se sitúa en el 0,06%-0,25% (Alamanos, Papadopoulos et al. 2003; Gelfand, Gladman et al. 2005; Gelfand, Stern et al. 2005; Gladman, Antoni et al. 2005; Madland, Apalset et al. 2005; Reich, Kruger et al. 2009). La explicación para esta discordancia radica probablemente en diferencias en la definición de caso de AP, en las diferencias en las distintas poblaciones estudiadas, en una diferente exposición ambiental, y en otros aspectos metodológicos.

En la tabla 1 se exponen las estimaciones de la prevalencia de AP observadas en estudios realizados en distintas localizaciones geográficas.

Tabla 1. Prevalencia de la artritis psoriásica.

Estudio	País, año	Prevalencia %
Lomholt (Lomholt 1963)	Islas Faroe, 1963	0,04
Hellgren (Hellgren 1969)	Suecia, 1969	0,02
Van Romunde <i>et al.</i> (van Romunde, Valkenburg <i>et al.</i> 1984)	Países Bajos, 1984	0,05
Shbeeb <i>et al.</i> (Shbeeb, Uramoto <i>et al.</i> 2000)	Estados Unidos (Condado de Olmsted), 2000	0,1
Alamanos <i>et al.</i> (Alamanos, Papadopoulos <i>et al.</i> 2003)	Grecia, 2003	0,06
Trontzas <i>et al.</i> (Trontzas, Andrianakos <i>et al.</i> 2005)	Grecia, 2005	0,17
Madland <i>et al.</i> (Madland, Apalset <i>et al.</i> 2005)	Noruega, 2005	0,2
Gelfand <i>et al.</i> (Gelfand, Gladman <i>et al.</i> 2005)	Estados Unidos, 2005	0,25

1.4 Etiología

La etiología de la AP se desconoce. Los factores etiológicos que se consideran son genéticos y ambientales, principalmente infecciosos, traumáticos y psicológicos.

1.4.1 Factores genéticos

La acumulación de casos de AP dentro de una misma familia sugiere la presencia de un contexto hereditario y de posibles modos de herencia.

Los estudios epidemiológicos, descritos en el apartado anterior, ponen de manifiesto que la prevalencia de la AP varía entre el 0,02% y el 0,25%. Existen varios estudios en los que se evalúa la prevalencia de AP en los familiares de primer grado de pacientes con AP, y se observan prevalencias del 3% al 25% (Moll 1973). Además, se constatan unos índices de agregación familiar y de heredabilidad altos en los pacientes con AP y en los pacientes con psoriasis. Esto sugiere una contribución genética significativa a la etiología de AP, que es mayor a la observada en la psoriasis aislada (Myers, Kay *et al.* 2005; Chandran, Schentag *et al.* 2009).

Los resultados de otros estudios parecen sugerir una mayor transmisión de la AP por vía paterna. Los autores concluyen que los pacientes con AP que tiene un progenitor afecto es con más probabilidad el padre que la madre, y de manera similar, los hijos de un padre afecto tienen más probabilidad de desarrollar AP que los hijos de una mujer con la enfermedad (Rahman, Gladman *et al.* 1999).

Los estudios de gemelos también indican que los genes juegan un papel en el desarrollo de la psoriasis, con estudios que muestran tasas de concordancia del 50%-70% entre gemelos monocigóticos (Pedersen, Svendsen *et al.* 2008).

Se desconocen los genes implicados en la herencia de la AP. De hecho, se sugiere que la herencia de esta enfermedad sea probablemente el resultado de la interacción de diversos genes, algunos de los cuales podrían encontrarse en regiones del cromosoma 6p y 16q (Karason, Gudjonsson *et al.* 2003).

Otros estudios se han centrado en los antígenos HLA; se ha demostrado una asociación con HLA B13, B17 y Cw6 (Eastmond 1994). Tanto para la psoriasis, como para la AP, la asociación más importante que se ha encontrado es con los genes del HLA-C. Sin embargo, en los estudios en los que se ha comparado la AP con pacientes con psoriasis como grupo control, se ha observado que la asociación con el HLA-Cw0602 era menor con la AP que con la psoriasis aislada (Gladman 1986; Eastmond 1994). También se ha observado una asociación entre el HLA-B27 con la espondilitis en la AP, y el HLA-B38 y el HLA-B39 con la artritis periférica (Lories and de Vlam 2012).

Otros investigadores han estudiado la posibilidad de que genes fuera del HLA sean los que predispongan a AP. En este sentido se considera que el gen del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) probablemente se relacione con la AP, habida cuenta de que los niveles del TNF- α se hallan aumentados en la psoriasis.

1.4.2 Factores ambientales

Varios desencadenantes ambientales parecen tener una contribución etiológica.

Se ha evaluado el papel de los microorganismos. Existen series de casos clínicos que sugieren una asociación entre la infección por HIV tanto con la psoriasis como con la AP (Njobvu and McGill 2000). También se han detectado niveles elevados de un polímero de ácido adenílico, un marcador potencial de la replicación viral, en los pacientes con AP comparados con controles de artritis reumatoide y población sana (Luxembourg, Cailla *et al.* 1987).

También se ha especulado acerca del papel que juegan los traumatismos como desencadenantes de la enfermedad. Se postula que el fenómeno de Köbner, típico de la psoriasis, también puede ocurrir en las articulaciones periféricas (Scarpa, Del Puente *et al.* 1992).

1.5 Patogenia

Como se ha señalado con anterioridad, en la mayoría de ocasiones la psoriasis precede a la afectación articular, si bien en otras coincide con la aparición de la artritis e incluso ésta puede aparecer antes. Estos diferentes patrones de expresión clínica sugieren la existencia de mecanismos patogénicos compartidos entre la psoriasis y la AP. Asimismo, la eficacia de las terapias con inmunomoduladores tanto en la psoriasis como en la AP también parece indicar que existen mecanismos patogénicos comunes entre ambas enfermedades.

Por otro lado, la inclusión de la AP dentro de las espondiloartritis, subraya la posibilidad de que existan también procesos etiopatogénicos compartidos con las otras espondiloartritis. Además, la superposición fenotípica entre algunas características de la AP y de la AR, en particular de la forma poliarticular, indica que investigar algunos aspectos de la AR puede ayudar a entender a la AP. Así, mientras que la AR es una enfermedad que afecta a la sinovial y la espondilitis anquilosante se asocia con entesopatía, en la AP pueden coexistir la sinovitis en las articulaciones periféricas con la entesitis y la osteítis.

1.5.1 Complejo sinovio-entesis

El órgano diana en la AP es lo que se ha descrito recientemente como “complejo sinovio-entesis”(McGonagle, Lories *et al.* 2007; Tan and McGonagle 2010).

La entesis, igual que el cartílago articular, es relativamente resistente a la vascularización y a la invasión celular. El daño causado en la entesis atraería células inflamatorias hacia los tejidos que están íntimamente en contacto con ella, en particular la sinovial y la médula ósea. El concepto de “complejo sinovio-entesis” explica cómo eventos primarios en la entesis pueden conducir a sinovitis y a osteítis.

El daño o la infección se han propuesto como factores desencadenantes de la psoriasis y también se piensa que pueden desencadenar la AP. El estrés biomecánico y el daño en la entesis podrían iniciar la enfermedad (Lories 2011), o como se ha comentado previamente, hay estudios epidemiológicos que sugieren la existencia de un fenómeno “Köbner-like”(Pattison, Harrison *et al.* 2008).

En estudios en animales, los factores biomecánicos juegan un papel importante en el inicio de la enfermedad, en particular en la afectación gradual de toda la articulación, empezando por una reacción primaria en la entesis. En este sentido, McGonagle *et al.* (Tan, Benjamin *et al.* 2007; McGonagle 2009) destacaron la relación anatómica entre el lecho ungueal y la articulación interfalángica distal a través de la entesis del tendón extensor, y sugirieron que tal conexión explicaría la asociación a nivel epidemiológico entre la artritis de esta articulación y la onicopatía psoriásica.

1.5.2 Inmunopatología

La inflamación juega un papel importante en la AP, lo que sugiere que la activación patológica del sistema inmunitario innato o adquirido está involucrada, aunque no se han encontrado autoanticuerpos específicos en esta enfermedad.

Los tejidos inflamados, la piel, las articulaciones y las entesis, están invadidos por un infiltrado inflamatorio de células T activadas, y de citocinas como la IL-1, la IL-2, la IL-10, el interferón y el factor de necrosis tumoral- α (TNF)(Macchioni, Boiardi et al. 1998; Jandus, Bioley et al. 2008). Las citocinas proinflamatorias inducen la activación de las células endoteliales que expresan moléculas de adhesión celular, incluyendo la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM 1) y la E-selectina, con la consiguiente migración de linfocitos a los sitios de la inflamación.

El TNF- α es importante en la degradación del cartílago porque induce la producción de metaloproteasas que median la erosión del mismo y aumentan la expresión de factores angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β)(Ritchlin, Haas-Smith et al. 2003; Hofbauer, Schoppet et al. 2006). El VEGF y el TGF- β se expresan más en la sinovial de la AP que en la sinovial de la AR. Esto explica la vascularidad aumentada con un patrón típico tortuoso del lecho vascular en la sinovial de la AP (Cantini, Niccoli et al. 2010).

Jandus et al. (Jandus, Bioley et al. 2008) describieron un aumento de células Th-17 en sangre periférica en pacientes con AP en comparación con pacientes con AR. Leipe et al. (Leipe, Grunke et al. 2010) observaron que la frecuencia de células Th 17 y los niveles de IL-17 en sangre periférica en los pacientes con AP y AR se correlacionaban con la actividad sistémica de la enfermedad. Los valores disminuían al mismo nivel que los controles en aquellos pacientes en los que la enfermedad estaba controlada. Las células Th-17 estaban incrementadas en las articulaciones, circunstancia que indica una migración de las células T 17 a la sinovial.

Los mastocitos también son una fuente de IL-17; este hecho se demostró en un estudio en pacientes con espondiloartritis, que incluía un subgrupo de pacientes con AP (Noordenbos, Yeremenko et al. 2012).

Finalmente, cabe considerar que la eficacia de los tratamientos anti-TNF -en los pacientes con AP es un apoyo adicional a la participación de esta citocina en la patogenia de la AP (Ritchlin, Kavanaugh *et al.* 2009).

1.5.3 Destrucción tisular y remodelado óseo

En la AP ocurren dos procesos opuestos: la destrucción tisular y la neoformación ósea.

Por un lado, el proceso inflamatorio crónico produce daño tisular permanente en las articulaciones, incluyendo pérdida de cartílago y erosiones óseas. En este sentido la AP es claramente diferente de la psoriasis, ya que la psoriasis se cura sin dejar cicatriz o daño permanente.

Por otro lado, en muchos pacientes la AP se caracteriza también por neoformación ósea en forma de entesofitos o sindesmofitos que pueden conducir a la anquilosis (Lories 2011).

Aunque hay datos a favor de su contribución, no está del todo claro el papel de la inmunidad innata y adquirida en esta fase de la enfermedad (Lories and de Vlam 2012).

Los mecanismos de la destrucción de cartílago se han asociado con un aumento de las enzimas que median la lesión sinovial y cartilaginosa. La mayoría de estas enzimas se han asociado con la inmunidad innata, especialmente la IL-1 o el TNF- α . Y en este sentido, los ensayos clínicos han demostrado que la inhibición del TNF- α es eficaz para prevenir la disminución del espacio articular y por tanto la pérdida de cartílago (van Kuijk, DeGroot *et al.* 2010).

Sin embargo, la erosión y la destrucción ósea parecen depender de la inmunidad adquirida. La diferenciación de los osteoclastos desde sus precursores requiere de dos citocinas: el factor estimulador de colonias de los monocitos y el RANKL (ligando del RANK). El RANKL interacciona con el receptor del RANK en la células precursoras de los osteoclastos y está en equilibrio con su antagonista natural, la osteoprotegerina, que actúa como un antagonista del receptor del RANK. En los procesos inflamatorios, las

células T, en particular la célula Th17, son una fuente de RANKL, de forma que promueven la diferenciación de los osteoclastos. Richtlin *et al.* (Ritchlin, Haas-Smith *et al.* 2003) describieron un aumento importante de células precursoras de la osteoclastogénesis en la sangre de los pacientes con AP.

La neoformación ósea que da lugar a los entesofitos y a la anquilosis se ha estudiado poco en la AP. La mayor parte de la investigación se ha centrado en la espondilitis anquilosante. Los ensayos clínicos en humanos y los estudios en animales que usan tratamientos anti-TNF- α sugieren que la neoformación ósea no se afecta por la reducción de la inflamación en los pacientes con espondilitis anquilosante (Lories 2011). El incremento del TNF- α y de la IL-1 inducido por citocinas anabólicas óseas y del cartílago sugiere que existe una asociación entre la neoformación ósea y el sistema inmunitario innato o adquirido (Lories and de Vlam 2012).

1.6 Anatomía patológica

Como se ha expuesto con anterioridad, en la AP pueden coexistir la sinovitis en las articulaciones periféricas con la entesitis y la osteítis.

Las características macroscópicas y microscópicas de la sinovitis en la AP parecían ser similares a las de otras artropatías y se definían como sinovitis inespecíficas. Sin embargo, estudios recientes muestran diferencias entre la sinovitis en la AP y en la AR.

Macroscópicamente, la inflamación de la membrana sinovial se manifiesta por hiperemia (coloración rojiza), vascularidad aumentada (marcas de los vasos capilares), granulación o formación de vellosidades (hipertrofia). La membrana sinovial hipertrófica o *pannus* se adhiere y erosiona la superficie del cartílago.

La vascularidad aumentada en la sinovial es una característica de la sinovitis y se debe a la neovascularización.

La morfología de los vasos en la sinovial es diversa pero se han descrito dos patrones vasculares morfológicos principales, el de *vasos rectos* y el de *vasos arborescentes* (Canete, Rodriguez *et al.* 2003).

El patrón de *vasos rectos* está compuesto por vasos rectos, ramificados, que no acaban en asa. El patrón de *vasos arborescentes* incluye vasos tortuosos, arborescentes o en forma de anillo.

El paciente se clasifica con un patrón vascular definido cuando al menos el 75% de los vasos muestran una morfología concreta (recta ó arborescente). Los pacientes con una proporción similar de los dos patrones se clasifican como de patrón mixto.

Reece *et al.* (Reece, Canete *et al.* 1999) evaluaron los patrones vasculares en la sinovial de la AP precoz, la artritis reactiva y la AR, y encontraron que los pacientes con AR tenían predominantemente vasos rectos, ramificados, mientras que los pacientes con AP y artritis reactiva tenían predominantemente vasos tortuosos, arborescentes.

Estos patrones vasculares diferentes en la AP respecto a la AR pueden reflejar diferentes factores vasculares específicos en la patogénesis de estas artritis.

El desarrollo de la artroscopia ha sido útil para el estudio de los cambios vasculares que se producen en la sinovitis.

Cañete *et al.* (Canete, Rodriguez *et al.* 2003) evaluaron la morfología vascular por artroscopia de 100 articulaciones sintomáticas de 100 pacientes. El patrón de *vasos rectos* se asoció al factor reumatoide positivo, mientras que el patrón de *vasos arborescentes* se asoció a la AP o a la espondiloartritis. No observaron diferencias en los patrones vasculares entre los pacientes con menos de 12 meses de enfermedad y los pacientes con más de 12 meses de enfermedad. La sensibilidad del patrón de *vasos rectos* para el diagnóstico de AR fue del 77%, y la especificidad del 70%. Para la AP o para la espondiloartritis, la sensibilidad del patrón vascular fue del 61% y la especificidad el 95%.

1.7 Cuadro clínico

La AP es una enfermedad inflamatoria sistémica que presenta manifestaciones articulares y extraarticulares.

1.7.1 Manifestaciones articulares

Las manifestaciones articulares incluyen artritis, tenosinovitis y entesitis que pueden afectar al esqueleto axial o al periférico. La afectación articular suele ser asimétrica. Existen varios patrones articulares que pueden solaparse y cambiar en el tiempo. Clásicamente se han descrito los siguientes: 1) artritis de las articulaciones IFD, 2) artritis destructiva (mutilante), 3) poliartritis simétrica, 4) oligoartritis asimétrica, 5) espondiloartritis.

Existen varias series descritas de pacientes con AP. La frecuencia exacta de los patrones articulares varía según se utilicen definiciones diferentes de cada patrón y a que los distintos patrones evolucionan a lo largo del tiempo. Así, las formas que al inicio eran oligoarticulares, tienden a ser poliarticulares a lo largo de la evolución de la enfermedad.

En la Tabla 2, obtenida de un estudio de Gladman *et al.* (Gladman, Antoni *et al.* 2005), se expone la frecuencia relativa de las distintas manifestaciones articulares en 10 series publicadas en la literatura entre 1976 y 1999. Tal como se puede observar en la tabla, la poliartritis es la forma de presentación más habitual.

Tabla 2. Descripción de las diferentes series publicadas de pacientes con artritis psoriásica.

Característica	Roberts <i>et al.</i> (1976)	Kammer <i>et al.</i> (1979)	Scarpa <i>et al.</i> (1984)	Gladman <i>et al.</i> (1987)	Helliwell <i>et al.</i> (1991)	Torre- Alonso <i>et al.</i> (1991)	Veale <i>et al.</i> (1994)	Jones <i>et al.</i> (1994)	Trabace <i>et al.</i> (1994)	Marsal <i>et al.</i> (1999)
Nº de pacientes	168	100	62	220	59	180	100	100	58	73
Hombres/mujeres	67/101	47/53	29/33	104/116	32/18	99/81	59/41	43/57	35/33	37/36
Edad de inicio (años)	36-45	33-45	40-60	37	39	39	34	37,5	42	42
Oligoartritis (%)	53	54	16	14	14	37	43	26	50	7
Poliartritis (%)	54	25	39	40	78	35	33	63	40	88
Distal (%)	17	-	7,5	12	0	0	16	1	-	4
Axial (%)	5	21	21	2	6	7	4	6	-	1
Mutilans (%)	5	-	2,3	16	2	4	2	4	-	14
Sacroileitis (%)	-	-	16	27	36	20	15	6	43	14
Artritis antes que psoriasis	16	30	-	17	-	15	-	18	-	-

Obtenida de Gladman *et al.* (Gladman, Antoni *et al.* 2005)

Habitualmente la AP tiene un carácter aditivo. En este sentido, las formas puramente periféricas al inicio, se siguen a veces de formas axiales y las formas periféricas, a menudo, afectan a un número progresivo de articulaciones. La forma mutilante de la enfermedad es igualmente aditiva.

En la AP, a diferencia de lo que ocurre en la AR, es común la afectación de las articulaciones IFD (interfalángicas distales). Así mismo, cabe destacar que el compromiso articular en la AP suele ser asimétrico y que existe cierto grado de eritema en las articulaciones afectadas. Además en la AP puede evidenciarse afectación axial, presencia de entesitis y una menor sensibilidad dolorosa en las articulaciones afectadas.

Un hallazgo clínico típico de la AP es la dactilitis. Se observa en el 48% de los pacientes (Brockbank, Stein *et al.* 2005) y los estudios con RM (resonancia magnética) han puesto de manifiesto que ésta se debe a tenosinovitis y a sinovitis en la falange (Olivieri, Barozzi *et al.* 1997). Podría ser un marcador de AP sin enfermedad cutánea (Scarpa, Cosentini *et al.* 2003) y no se observa en la AR (Rothschild, Pingitore *et al.* 1998). En el estudio de CASPAR (Taylor, Gladman *et al.* 2006), la dactilitis se observó en el 54% de los pacientes con AP. A pesar de que es un hallazgo característico de la AP, también se puede ver en otras espondiloartritis o en la sarcoidosis.

1.7.2 Manifestaciones extraarticulares

Las principales manifestaciones extraarticulares de la AP incluyen la psoriasis y la afectación ocular.

1.7.3 La psoriasis

La psoriasis es una afección crónica de la piel que cuando se asocia a la AP, suele precederla en unos diez años, pero también se han descrito pacientes en los que la artritis precedió a la psoriasis o en los que artritis y psoriasis se presentaron de manera simultánea.

La prevalencia de la psoriasis se estima en un 2% en EE.UU (Lomholt 1963); la prevalencia es similar en hombres que en mujeres. La psoriasis puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente entre los 15 y los 30 años.

El diagnóstico habitualmente es clínico. Se basa en la presencia de las lesiones típicas descamadas y eritematosas, pápulas y placas que son, a menudo, pruriginosas, y a veces, dolorosas. La biopsia no suele necesitarse para confirmar el diagnóstico.

La psoriasis aparece en diferentes formas clínicas. Aproximadamente el 90% de los pacientes afectados de psoriasis tienen psoriasis en placas, caracterizadas por lesiones cutáneas ovaladas o redondeadas que difieren en tamaño y que a veces confluyen. Las placas de psoriasis aparecen en las superficies de extensión de los brazos, piernas, cuero cabelludo, nalgas y tronco (Weigle and McBane 2013).

La psoriasis invertida presenta una menor descamación que la psoriasis en placas y aparece en las zonas de pliegues como las superficies de flexión y perineal, inframamaria, inguinal e interglútea.

La eritrodermia psoriásica se caracteriza por un eritema generalizado ampliamente extendido por la superficie cutánea, a menudo asociado con síntomas sistémicos. Se puede desarrollar lentamente a partir de una psoriasis de largo tiempo de evolución o aparecer de manera brusca en pacientes con psoriasis moderada.

La forma pustular de la psoriasis consiste en pústulas en las palmas y plantas, sin formación de placas. Una forma grave, aguda es la variante de von Zumbusch que causa complicaciones de riesgo vital.

La psoriasis *guttata* es más frecuente en pacientes jóvenes, de menos de 30 años, y las lesiones suelen localizarse en el tronco. Corresponde al 2% de los casos de psoriasis. Los hallazgos típicos incluyen pápulas rosadas de 1 a 10 mm con descamación fina. Se puede presentar varias semanas después de una infección del tracto respiratorio alto por estreptococo beta-hemolítico del grupo A.

La onicopatía psoriásica aparece en el 80-90% de los pacientes con psoriasis. Las uñas de las manos se afectan con más probabilidad que las de los pies (50% frente a 35%). Las alteraciones en el crecimiento de la placa ungueal causan *pitting*, hiperqueratosis y onicolisis (Weigle and McBane 2013).

Existe una predisposición familiar a padecer psoriasis. Aproximadamente un tercio de los pacientes con psoriasis tienen un familiar de primer grado afecto. Los estudios genéticos y epidemiológicos sugieren un modo de herencia multifactorial.

Igualmente, el estrés psicológico y factores ambientales se han asociado tanto con el inicio como con el empeoramiento de la psoriasis. El traumatismo directo en la piel (fenómeno de Köebner) y la infección estreptocócica pueden desencadenar psoriasis. La infección por VIH puede exacerbar una psoriasis preexistente. El tabaco puede aumentar el riesgo de psoriasis y su gravedad.

La patogenia de la psoriasis no se conoce con exactitud. En las lesiones de psoriasis se han encontrado citocinas, células dendríticas y linfocitos T. La transición desde una piel sana hasta la aparición de la placa de psoriasis está mediada por una compleja interacción entre citocinas. Este proceso se caracteriza por la activación de las células T. Como consecuencia, estas células inflamatorias promueven la proliferación de queratinocitos e hiperplasia epidérmica y liberan citocinas pro-inflamatorias, entre las cuáles el TNF, la IL-2 y el IFN, induciendo la cascada inflamatoria. En la piel, los queratinocitos activados producen otras citocinas: la IL-6, la IL-8 y el TGF- α y β . Este proceso, que es común a otras enfermedades inflamatorias, conduce a una inflamación persistente en la psoriasis (Fraga, Oliveira Mde *et al.* 2012).

El papel del proceso inflamatorio en la patogenia de la psoriasis, apoya el uso de fármacos contra la célula T activada, y contra los mediadores de la cascada inflamatoria, como los fármacos anti-TNF (Fraga, Oliveira Mde *et al.* 2012).

1.7.4 La afección ocular

La afección ocular en forma de conjuntivitis o iritis, se observa en el 7-33% de los pacientes con AP.

La úvea constituye la capa media ocular. La porción anterior de la úvea incluye el iris y el cuerpo ciliar; la porción posterior es la coroides. La uveítis anterior o iritis es una inflamación del tracto anterior de la úvea. Cuando el cuerpo ciliar adyacente también está afecto se denomina iridociclitis. Los términos vitritis, uveítis intermedia, coroiditis o retinitis se utilizan para describir la inflamación de la parte media o posterior de la úvea.

Los síntomas de la uveítis dependen del tracto de úvea afecto. La uveítis anterior causa dolor y eritema, a pesar de que estos síntomas son leves dado que el inicio suele ser insidioso; el grado de pérdida visual es variable. En cambio, la uveítis intermedia y posterior no se acompaña de ojo rojo, pero suele ser dolorosa y puede acompañarse de pérdida visual. El diagnóstico de uveítis se realiza mediante una cámara de hendidura (Fraga, Oliveira Mde *et al.* 2012).

La asociación entre uveítis y AP se describió por primera vez en 1976 por Lambert y Wright en un estudio sobre afectación ocular en la AP que incluyó a 120 pacientes (Lambert and Wright 1976). Observaron que la conjuntivitis era el proceso más común, afectando al 19,6% de los pacientes. Se observó iritis en el 7,1% de los pacientes; la episcleritis y la queratoconjuntivitis seca se observó en el 1,8% y en el 2,7% de los pacientes respectivamente.

Entre los pacientes con iritis, la prevalencia de sacroilitis fue del 43% y de espondilitis del 28,5%. Estas cifras fueron más altas que en los pacientes que no padecían iritis.

La prevalencia de iritis entre los pacientes con sacroilitis fue del 15 % y entre los pacientes con espondilitis fue del 18%, comparado con el 6% en pacientes sin sacroilitis.

También se ha observado una asociación entre los pacientes con uveítis anterior recurrente y la presencia de inflamación en las zonas de inserción de ligamentos y tendones, evaluado por ecografía, a pesar de la ausencia de síntomas clínicos de espondiloartritis (Fraga, Oliveira Mde *et al.* 2012).

La uveítis que se observa en la AP parece tener ciertas características clínicas diferenciales a las de otras espondiloartritis. En un estudio (Paiva, Macaluso *et al.* 2000) se evaluó a 16 pacientes con uveítis y AP, y los compararon retrospectivamente con una serie de 89 pacientes con uveítis y otras espondiloartritis. El 50% (n=8) de los 16 pacientes con uveítis presentaban únicamente artritis periférica, mientras que el 12,5% (n=2) solamente afección axial; el 37,5% (n=6) presentaban compromiso axial y periférico. Los pacientes con uveítis y afección axial eran con mayor frecuencia varones (100% vs 38%) y presentaban positividad del HLA-B27 (6/6 vs 0/3), al compararlos con los pacientes con uveítis y afectación exclusivamente periférica.

Al contrario que los pacientes con espondiloartritis, los pacientes con AP tenían más a menudo inicio insidioso de la uveítis (19% vs 3%), afección bilateral simultánea (37,5% vs 7%), duración crónica (31% vs 6%) y afección posterior (44% vs 17%) con mayor frecuencia. La prevalencia de complicaciones de la uveítis fue similar en los pacientes con AP y en los pacientes con otras espondiloartritis.

1.8 Manifestaciones radiológicas

Las manifestaciones radiológicas características de la AP incluyen (Resnick and Kransdorf 2004):

- Afectación de las articulaciones sinoviales y cartilaginosas
- Distribución asimétrica de las articulaciones más frecuente que la distribución simétrica
- Afectación de las articulaciones interfalángicas de manos y pies
- Sacroilitis y espondilitis con osificación paravertebral
- Erosión ósea con proliferación ósea adyacente

- Anquilosis ósea intraarticular
- Destrucción de penachos de las falanges
- Entesitis

En la fase inicial de la AP, las radiografías pueden ser completamente normales. Las primeras alteraciones radiológicas que incluyen aumento de partes blandas y cierto grado de osteoporosis pueden resolverse sin secuelas permanentes.

La AP puede afectar a las articulaciones sinoviales y cartilaginosas, y a los puntos de inserción de tendones y ligamentos en el hueso de todo el esqueleto. La distribución asimétrica es más frecuente.

El espacio articular puede estar aumentado o disminuido. En las articulaciones grandes, como la rodilla, el tobillo, el codo y la cadera, la pérdida difusa del espacio articular es similar a la de la AR. En las articulaciones pequeñas de los dedos de las manos y de los pies, la destrucción importante del hueso marginal y subcondral puede producir un aumento considerable del espacio articular.

Las erosiones predominan en las áreas marginales de la articulación, pero a medida que evolucionan también se afectan las áreas centrales. En las articulaciones de las manos, la destrucción o reducción de la cabeza de una falange puede producir una superficie ósea afilada que se proyecta en la base expandida de una falange adyacente que recuerda a un “lápiz y copa”.

La proliferación ósea es una característica radiológica de la AP, al igual que en otras espondiloartritis. La proliferación ósea se produce en puntos de inserción de tendones y ligamentos en el hueso. Estas zonas son las superficies posterior e inferior del calcáneo, los trocánteres femorales, las tuberosidades isquiáticas, los maléolos interno y externo, el olécranon cubital y la superficie anterior de la rótula.

La periostitis en la metáfisis y diáfisis también ocurre en la AP, especialmente en las manos y en los pies. La formación de hueso perióstico puede producir el recubrimiento

de todo o parte de un hueso. Esto puede causar que el hueso se vea radiodenso. A esta lesión se la llama “falange en marfil”.

La fusión ósea intraarticular es otra manifestación de la proliferación ósea en la AP.

También se produce resorción ósea de los penachos de las falanges distales de manos y pies. Casi siempre se altera la uña del dedo afectado.

También se han descrito deformidades como el telescopaje de un hueso sobre su vecino para producir la “mano en antejo”.

1.9 Diagnóstico y criterios de clasificación

El diagnóstico de AP se realiza en base a la historia clínica, a la exploración física, a la ausencia frecuente de factor reumatoide y a las características radiográficas. No existe ninguna prueba serológica que permita establecer el diagnóstico de AP. Los síntomas y signos claves para el diagnóstico de AP incluyen los descritos con anterioridad en el apartado referente al cuadro clínico.

La AP forma parte de un grupo interrelacionado de enfermedades reumáticas conocidas como espondiloartritis. Este grupo de enfermedades comparten características clínicas, de etiopatogenia y de predisposición genética, pero tienen diferentes fenotipos por lo que se dividen en distintos subgrupos. Uno de ellos es la AP, los otros comprenden: la espondilitis anquilosante, la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reactiva.

En cuanto a la AP, en la práctica clínica se han establecido varios criterios diagnósticos o de clasificación. Los primeros criterios diagnósticos son los de Moll y Wright (Moll 1973), descritos en 1973, definen a la AP como una artritis inflamatoria en presencia de psoriasis y ausencia de factor reumatoide. Estos criterios son los más simples y han sido unos de los más utilizados.

1.9.1 Criterios de Moll y Wright

En 1959, Wright (Wright 1959) propuso 3 subgrupos: 1) AP de predominio en las IFD, 2) Artritis deformante severa (que incluyó pacientes con afectación axial) y 3) enfermedad reumatoide-*like*.

En 1973 Moll y Wright (Moll 1973), definieron la AP como una artritis inflamatoria en pacientes con psoriasis y en ausencia de factor reumatoide. Esta definición condujo a la distinción de 5 subtipos de AP:

- Artritis de las articulaciones IFD
- Artritis destructiva o mutilante
- Poliartritis simétrica
- Oligoartritis asimétrica
- Espondiloartritis

El inconveniente de definir la AP como la simultaneidad de artritis y psoriasis radica en que probablemente comporta un sobrediagnóstico de la enfermedad, dado que existen pacientes en los que la psoriasis coexiste de manera independiente con otras artropatías inflamatorias, fundamentalmente la artritis reumatoide.

En la mayoría de casos la psoriasis precede a la artritis, otras veces ambos procesos aparecen de manera simultánea y en algunos casos la afección cutánea aparece con posterioridad al compromiso articular; en este último supuesto, los pacientes no se diagnosticarían de AP teniendo en cuenta los criterios de Moll y Wright.

En ocasiones, la psoriasis puede pasar inadvertida, por ejemplo cuando se encuentra en el pliegue interglúteo, submamario, umbilical, en el cuero cabelludo o cuando sólo aparece en las uñas.

En cuanto al factor reumatoide, cabe considerar que éste puede ser positivo en pacientes con psoriasis y en personas sin artritis, ni psoriasis. En una serie de pacientes

con AP, Gladman *et al.* (Gladman D 1987) observaron que el 12% de los pacientes presentaban positividad del factor reumatoide.

No se ha demostrado que la ausencia de anti-PCC comporte una mayor especificidad que la ausencia de factor reumatoide a la hora de establecer el diagnóstico de AP. En un estudio (Korendowych, Owen *et al.* 2005), se observó positividad de anti-PCC en el 5,6% de los pacientes con AP y del factor reumatoide en el 8,7%. En otro (Bogliolo, Alpini *et al.* 2005), los anti-PCC se hallaron en el 15,7% de los pacientes con AP, mientras que el factor reumatoide se observó en el 17,9%. En ambos estudios, la presencia de anti-PCC se asoció con la gravedad de la enfermedad y con la presencia de lesiones erosivas.

En el estudio de CASPAR (Taylor, Gladman *et al.* 2006), el 7,6% de los pacientes presentaban positividad del anti-PCC mientras que se detectaba presencia de factor reumatoide en el 4,6% de los casos.

1.9.2 Otros criterios de clasificación

Desde su aparición, diversos autores han modificado los criterios de *Moll y Wright* con el objetivo de mejorar su especificidad y sensibilidad, y dar solución a las limitaciones que presentan.

1.9.2.1 Criterios de Bennett

En 1979, se describen los criterios de Bennett (Fournie, Crognier *et al.* 1999)(

Tabla 3) que combinan características clínicas propias de la AP, con características radiológicas. Además incluye un criterio basado en el análisis del líquido sinovial y otro en el análisis histológico de la membrana sinovial.

Tabla 3. Criterios de Bennett.

Criterios obligatorios

Psoriasis clínica (piel o uñas)

Dolor y tumefacción de partes blandas y/o limitación de la movilidad en al menos una articulación, objetivado por un médico, durante seis semanas o más

Criterios de apoyo

Dolor y tumefacción de partes blandas o limitación de la movilidad en una o más articulaciones objetivado por un médico

Presencia de artritis inflamatoria en una IFD. Exclusiones específicas: nódulos de Heberden o de Bouchard

Presencia de dedos de manos o pies en “salchicha”

Distribución asimétrica de la artritis en manos o pies

Ausencia de nódulos subcutáneos

Test negativo para el factor reumatoide en suero

Líquido sinovial inflamatorio con niveles normales de C3 o C4 y ausencia de infección y de cristales de urato monosódico o pirofosfato

Biopsia sinovial que muestra hipertrofia sinovial con infiltrado predominantemente de células mononucleares y ausencia de granulomas o tumor

Radiografías periféricas que muestren artritis erosiva de pequeñas articulaciones con escasa osteoporosis. Exclusión específica: artrosis erosiva

Radiografías axiales que muestren cualquiera de los siguientes: sacroilitis, sindesmofitos, osificación paravertebral

Artropatía psoriásica definitiva: criterios obligatorios más seis de soporte

Artropatía psoriásica probable: criterios obligatorios más cuatro de soporte

Artropatía psoriásica posible: criterios obligatorios más dos de soporte

1.9.2.2 Criterios de Vasey y Espinoza

En 1984, Vasey y Espinoza (Vasey and Espinoza 1984) simplificaron los criterios de Bennett (Tabla 4). En esta clasificación solo se requieren dos criterios: la presencia de psoriasis y un criterio clínico basado en la afección articular (periférica o axial).

Tabla 4. Criterios de Vasey y Espinoza.

La artropatía psoriásica se define como el criterio I más uno de los criterios II ó III

Criterio I: Psoriasis con afectación cutánea u onicopatía

Criterio II: Patrón periférico:

- Dolor y tumefacción de partes blandas con o sin limitación de la movilidad de la IFD durante más de cuatro semanas
 - Dolor y tumefacción de partes blandas con o sin limitación de la movilidad de las articulaciones periféricas en un patrón periférico asimétrico durante más de cuatro semanas. Incluyendo el dedo en salchicha
 - Artritis simétrica periférica durante más de cuatro semanas, en ausencia de factor reumatoide o nódulos subcutáneos
 - Deformidad en “copa de lápiz”
-

Criterio III: Patrón axial:

- Dolor vertebral y rigidez con limitación de la movilidad durante más de cuatro semanas
 - Sacroilitis simétrica grado 2 según los criterios de Nueva York
 - Sacroilitis unilateral grado 3 ó 4
-

1.9.2.3 Criterios de Gladman

En 1987, Gladman *et al.* (Gladman D 1987) consideraron ampliar los 5 grupos descritos por Moll y Wright a 7:

Afectación de IFD

Oligoartritis

Poliartritis

Espondilitis

Afectación distal con espondilitis

Oligoartritis con espondilitis

Poliartritis con espondilitis

No se estimó necesario incluir a la artritis mutilante como un grupo diferenciado, dada su baja prevalencia. Se consideró un indicador de gravedad, más que un subgrupo. Torre Alonso *et al.* (Torre Alonso, Rodriguez Perez *et al.* 1991) también concluyen que, dado que la artritis de IFD ocurre en cualquier otro subgrupo, no tiene sentido considerarlo como un subgrupo aislado.

Cabe considerar que en la práctica clínica, la clasificación por subgrupos no se mantiene estable a lo largo del curso de la enfermedad. Jones *et al.* (Jones S 1994), evaluaron a 100 pacientes y observaron que era frecuente una progresión desde un patrón oligoarticular al inicio a un patrón poliarticular en la evaluación posterior del paciente. Marsal *et al.* (Marsal, Armadans-Gil *et al.* 1999) evaluaron a 73 pacientes a lo largo de un período de seguimiento de 8 años, y también pusieron de manifiesto que la oligoartritis era frecuente como forma de presentación (52%), pero no durante el seguimiento (6,8%). Usaron la sacroileítis radiológica para definir la enfermedad axial (con o sin artritis periférica), y observaron que el 29% de los pacientes presentaban enfermedad axial. Los autores estimaron que la clasificación sería más precisa considerando dos formas, la axial y la periférica.

Es de destacar que en las series posteriores a Moll y Wright se constata una mayor proporción de pacientes con formas poliarticulares simétricas. La definición de simetría no queda clara. Posteriormente, se ha constatado que la simetría aumenta con el número de articulaciones afectas, y que por lo tanto no sería una característica especialmente informativa de la AP (Helliwell P 1991). Los pacientes con una AP de inicio temprano suelen tener menos articulaciones afectas clínicamente, por lo que

tendrían un patrón asimétrico. En fases más avanzadas, se afectarían más articulaciones, dando lugar a un patrón simétrico.

También se tiene que tener en cuenta que en los estudios sobre patrones articulares, la exploración clínica es un método poco sensible para identificar la afectación articular. El uso de técnicas de imagen pone de manifiesto patrones articulares y entesíticos diferentes a los descritos por la exploración física, es decir, que lo que se identifica como oligoarticular por un método, se identifica como poliarticular por otro (Helliwell P 1991).

1.9.2.4 Criterios del *European Spondyloarthritis Study Group* (ESSG)

En 1991, el Grupo Europeo de estudio de Espondiloartritis (ESSG)(Dougados, van der Linden *et al.* 1991) desarrolló unos criterios de clasificación para las espondiloartritis (Tabla 5). También desarrolló criterios para grupos particulares de espondiloartritis, entre ellos para la AP.

En estos criterios se puede clasificar a pacientes con AP en ausencia de psoriasis, si existen antecedentes familiares de esta afección dérmica.

Tabla 5. Criterios del ESSG.

Dolor vertebral inflamatorio o sinovitis (asimétrica o predominantemente de extremidades inferiores), y uno o más de los siguientes:

- Historia familiar de psoriasis
 - Psoriasis
-

1.9.2.5 Criterios de Fournié

En 1999 se describen otros nuevos criterios, los criterios de Fournié (Fournie, Crognier *et al.* 1999) que se exponen en la Tabla 6.

Tabla 6. Criterios de Fournié.

El diagnóstico de artropatía psoriásica se establece a partir de 11 puntos

Criterios

Psoriasis previa o concomitante con el inicio de los síntomas articulares	6 puntos
Historia familiar de psoriasis (si el criterio 1 fue negativo) o psoriasis posterior al inicio de los síntomas articulares	3 puntos
Artritis de una IFD	3 puntos
Monoartritis asimétrica u oligoartritis	1 punto
Dolor en nalgas, talalgia, dolor torácico anterior, o dolor inflamatorio difuso en las entesis	2 puntos
Criterios radiológicos (cualquier criterio presente):	
• Erosión en IFD	
• Osteolisis	
• Anquilosis	5 puntos
• Periostitis yuxtaarticular	
• Reabsorción en copa de lápiz	
HLA-B16 (38,39) o B17	6 puntos
Factor reumatoide negativo	4 puntos

El mayor inconveniente de estos criterios radica en que permiten clasificar como afectados de AP a pacientes en los que nunca se ha observado ni artritis, ni psoriasis. Así, una puntuación de 11 se puede alcanzar en pacientes con historia familiar de psoriasis (3 puntos), factor reumatoide negativo (4 puntos) y HLA-B17 (6 puntos). Otro inconveniente es la inclusión del tipaje HLA como criterio, circunstancia que dificulta su utilización en práctica clínica.

1.9.2.6 Criterios de McGonagle

También en 1999, McGonagle *et al.* (McGonagle, Conaghan *et al.* 1999) proponen otros criterios de clasificación, en los que contemplan la afección de las entesis (Tabla 7).

Tabla 7. Criterios de McGonagle.

Psoriasis o historia familiar de psoriasis, más uno de los siguientes criterios:

- Entesitis clínica inflamatoria
 - Entesitis radiográfica
 - Afectación de IFD
 - Sacroileítis o afectación de raquis
 - Artropatías atípicas (SAPHO, espondilodiscitis, artritis mutilante, onico-paquidermo-periostitis, osteomielitis recurrente crónica multifocal)
 - Dactilitis
 - Monoartritis
 - Oligoartritis (cuatro o menos articulaciones inflamadas)
-

1.9.2.7 Criterios de CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*)

La variabilidad en la definición de la AP hace difícil la realización de protocolos de investigación clínicos y terapéuticos, por la posible heterogeneidad de los enfermos incluidos. Para dar respuesta a estos inconvenientes, el grupo CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) realizó un estudio prospectivo, internacional, en 13 países, en el que se reclutaron alrededor de 1000 pacientes: 588 pacientes con AP consecutivos y 536 controles con otras artropatías inflamatorias. Propusieron unos nuevos criterios de clasificación que fueron publicados en el 2006 (Taylor, Gladman *et al.* 2006). Estos criterios son fáciles de usar, tienen una especificidad del 98,75% y una sensibilidad del 91,4%.

Las características identificadas como las más discriminativas entre los pacientes con AP y los controles fueron la psoriasis (en el momento actual, o como antecedente personal o la historia familiar de psoriasis), la dactilitis (actual o antecedente de dactilitis), el factor reumatoide negativo, la neoformación ósea yuxta-articular y la distrofia ungueal por psoriasis.

En el estudio de CASPAR, se confirmó que los hallazgos radiográficos característicos de la AP eran muy específicos de esta enfermedad pero muy poco frecuentes, lo que disminuía su utilidad como prueba diagnóstica.

Con los criterios CASPAR es posible clasificar a un paciente de AP aunque tenga el factor reumatoide positivo o no presente psoriasis, siempre y cuando estén presentes otras características típicas de la enfermedad.

Tabla 8. Criterios de CASPAR.

Enfermedad articular inflamatoria (axial, periférica, o entesopatía), y al menos 3 puntos de entre las siguientes cinco categorías:

1. Presencia de psoriasis en el momento actual, historia personal de psoriasis, o historia familiar de psoriasis.
 - Se considera psoriasis en el momento actual a la psoriasis en la piel, o en el cuero cabelludo evidenciada por un reumatólogo o dermatólogo, en el momento presente.
 - Historia personal de psoriasis, se considera a la información sobre psoriasis familiar obtenida por un médico, reumatólogo, o dermatólogo, u otros sanitarios cualificados.
 - Una historia familiar de psoriasis se define como historia familiar de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado del paciente.
2. Distrofia ungueal típica de psoriasis incluyendo onicolisis, pitting, e hiperqueratosis observada en la exploración física actual.
3. Factor reumatoide negativo evidenciado por cualquier método.
4. Dactilitis actual, definida como tumefacción de una falange entera, o historia de dactilitis objetivada por un reumatólogo
5. Evidencia radiográfica de formación ósea de novo, yuxtaarticular, apareciendo como osificación patológica en los márgenes de la articulación (excluyendo la formación osteofítica), en radiografías de la mano o el pie.

La psoriasis actual tiene una puntuación de 2; todas las otras categorías tienen una puntuación de 1.

Cabe hacer algunas consideraciones a estos criterios. Todos los pacientes que participaron en el estudio de CASPAR padecían una artropatía inflamatoria. Por tanto, los criterios de CASPAR no se diseñaron para detectar la AP precoz.

En el momento actual, no parece existir un método que permita distinguir la artritis de inicio temprano que acabará siendo clasificada como AP, de la que acabara siendo clasificada como otra artropatía inflamatoria. La RM puede ser útil para detectar

entesitis o sacroileitis (McGonagle, Gibbon *et al.* 1998; Williamson, Dockerty *et al.* 2004). En este sentido, Narvaez *et al.* (Narvaez, Narvaez *et al.* 2012) realizaron un estudio con RM en el que se evaluaba la mano y la muñeca de pacientes con artritis sintomática, de menos de un año de evolución (20 pacientes con AR y 17 pacientes con AP). En estos pacientes, la presencia de entesitis o edema de médula ósea, extenso, en la diáfisis, fue exclusivo de los pacientes con AP. Además, el edema en los tejidos blandos difuso extendiéndose al tejido celular subcutáneo se observó con más frecuencia en la AP. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de sinovitis, erosiones óseas, edema óseo subcondral, o tenosinovitis. En la AR, la afectación de los tendones extensores fue más frecuente que la de los tendones flexores, mientras que en la AP fue a la inversa.

Los criterios CASPAR se han validado en otras poblaciones. Así se han realizado estudios en Canadá (Chandran, Schentag *et al.* 2007) y en China (Leung, Tam *et al.* 2010).

En la Tabla 9 se resumen la sensibilidad y la especificidad de los diferentes criterios de clasificación descritos por los autores.

Tabla 9. Resumen de la sensibilidad y especificidad de los criterios descritos por los diferentes autores.

Criterios	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Bennett	69	99
Vasey y Espinoza	99	96
Gladman	97	99
Grupo Europeo de espondiloartritis	56	97
Fournié	88	99
McGonagle	96	99
CASPAR	99	91

1.10 Diagnóstico de la artritis psoriásica precoz

La AP de reciente comienzo, por analogía a la AR de inicio, habitualmente se define como una artritis inflamatoria asociada a psoriasis, habitualmente con factor reumatoide negativo, y con una duración de la enfermedad inferior a dos años (Kane, Stafford *et al.* 2003). No obstante, debe tenerse en cuenta que no existe unanimidad en cuanto al punto de corte (Harrison, Hutchinson *et al.* 2002).

Los criterios de clasificación CASPAR para la AP se han desarrollado en pacientes con AP de largo tiempo de evolución. Así el tiempo medio de evolución de la enfermedad en los pacientes incluidos en la cohorte era de 12,5 años. Por ello era preciso realizar estudios para evaluar los criterios CASPAR en pacientes en las fases iniciales de la enfermedad. En enfermos con una duración media de la AP de 1,1 años que acudían a una consulta monográfica, los criterios CASPAR alcanzaron una sensibilidad del 99,1% (Chandran, Schentag *et al.* 2007), pero en un estudio realizado con menos pacientes y con un tiempo de evolución medio de la enfermedad de 15,8 semanas, la sensibilidad fue del 77% (D'Angelo, Mennillo *et al.* 2009). Es posible que la proporción elevada de pacientes con entesitis o dactilitis aisladas en este último estudio sea, en parte, responsable de que la sensibilidad observada sea más baja que en el primer estudio, pero la discrepancia existente entre ambos indica que se necesitan más estudios con pacientes con AP precoz para determinar si son válidos los criterios CASPAR en la enfermedad temprana.

Mediante estudios en cohortes de pacientes con AP de inicio reciente se ha puesto de manifiesto que es una enfermedad que causa deterioro funcional y daño radiológico en fases tempranas. En un estudio (Kane, Stafford *et al.* 2003), realizado con 129 pacientes con AP precoz, la actividad articular persistió en la mayoría de los casos y solo el 26% de los pacientes estaban en remisión al año y el 21% a los 2 años; la remisión espontánea (sin FAME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad)) solo ocurrió en el 11% de los pacientes; se observó daño radiológico en el 47% de los pacientes a los 2 años de seguimiento. En otro estudio (Harrison B 1997), se evaluaron 51 pacientes con psoriasis y poliartritis inflamatoria de comienzo reciente; el 22% de estos pacientes desarrollaron erosiones al año de seguimiento y el daño radiológico era más acentuado en los pacientes de mayor edad. Finalmente, en

un estudio (Punzi, Pianon *et al.* 1999) en que se evaluaron a 66 pacientes con AP de menos de 1 año de evolución, se observó que a los 2 años el daño radiológico era superior en el subgrupo de pacientes de más de 60 años.

Una de las condiciones para poder aplicar los criterios CASPAR es que el paciente padezca una enfermedad articular inflamatoria. Para identificar de manera precoz pacientes con enfermedad articular inflamatoria se han creado cuestionarios de *screening* para pacientes con psoriasis. Dado que, en la mayoría de ocasiones, la psoriasis se presenta antes que la AP, los dermatólogos tienen la posibilidad de detectar nuevos casos de AP de manera precoz.

Existen varios estudios que evalúan la prevalencia de AP en pacientes con psoriasis y ponen de manifiesto que existe un porcentaje elevado de pacientes que no están diagnosticados. En un estudio (Reich, Kruger *et al.* 2009), se evaluaron 1511 pacientes con psoriasis y se identificaron un 17,5% de pacientes con AP que no estaban diagnosticados previamente. En otro estudio (Radtke, Reich *et al.* 2009), se estudiaron 2009 pacientes con psoriasis y se evidenció que un 4,2% de los pacientes no estaban diagnosticados con anterioridad.

Los cuestionarios de *screening* se basan en preguntas relacionadas con síntomas y signos relacionados con la AP. Se ha establecido un punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos. Los cuestionarios que se han desarrollado son: el PAQ (*Psoriasis Assessment Questionnaire*)(Peloso PM 1997), el PAQm (PAQ modificado)(Alenius, Stenberg *et al.* 2002), el PASE (*Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation*)(Husni, Meyer *et al.* 2007), el TOPAS (*Toronto Psoriatic Arthritis Screen*)(Gladman, Schentag *et al.* 2009), el PEST (*Psoriasis Epidemiology Screening Tool*)(Ibrahim, Buch *et al.* 2009), el PASQ (*Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire*) (Khraishi, Landells *et al.* 2010)y el EARP (*Early Arthritis for Psoriatic Patients*)(Tinazzi, Adami *et al.* 2012). Las características principales de cada cuestionario se resumen en la Tabla 10 y se menciona la sensibilidad y especificidad de cada cuestionario descrita por cada autor.

Tabla 10. Cuestionarios de screening de AP en pacientes con psoriasis.

Cuestionario, año de publicación, lugar de realización	Población donde se realizó el estudio	De dónde proceden las preguntas	Nº ítems	N	Diagnóstico de AP	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PAQm, 2002, Suecia	Población hospitalaria de pacientes con AP	Evalúan el PAQ creado por Peloso <i>et al.</i> en la Universidad de Saskatchewan, Saskatoon, Canadá	12	202	97/202(48%) (33% previamente diagnosticados)	60	62.2
PASE, 2007, EEUU	Consulta hospitalaria de dermatología-reumatología	De una revisión de la literatura, datos disponibles de pacientes de estudios multicéntricos, entrevistas de pacientes	15	69	17/69 (25%)	82	73
TOPAS, 2009, Canadá	Consulta de AP (G.1), psoriasis (G.2), dermatología general (G.3), reumatología general (G.4) y medicina de familia (G.5).	De una revisión de ítems entre pacientes con AP y opiniones de expertos de dermatólogos y reumatólogos	12	G.1: 134 G.2: 123 G.3:118 G.4:135 G.5:178	G.2: 30/123(24.4%) G.3: 3/118 (1.7%) G.4: 0%	G.2 89.1% G.3 91.9% G.4 92.6% G.5 90.4%	G.2: 86.3% G.3: 95.2% G.4: 85.7% G.5: 100%

Cuestionario, año de publicación, lugar de realización	Población donde se realizó el estudio	De dónde proceden las preguntas	Nº ítems	N	Diagnóstico de AP	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PEST, 2009, Reino Unido	Pacientes con psoriasis diagnosticada por un médico general o un dermatólogo	Del PAQ y de preguntas de <i>screening</i> para espondiloartritis creadas por Guillemin <i>et al.</i>	7+muñeco	193	12/93 (12%)	92	78
PASQ, 2010, Canadá	Pacientes con psoriasis. Se evaluaron 2 grupos: G.A: pacientes con AP y G.B. con AP precoz	Del PAQ desarrollado por Peloso <i>et al.</i> y un diagrama	10+diagrama	G.A: 89 G. B: 54	G.B 42/54 (77,8%)	G.A 92,2 G.B 80,9	G.A 77,8 G. B 75
EARP, 2012, Italia	Ámbito hospitalario, consulta de dermatología-reumatología de psoriasis precoz	De la revisión de síntomas y signos típicos en pacientes con AP establecida y revisión de preguntas por un grupo de expertos	10	228	61/228 (26.7%)	91.6	67.2

G.=grupo.

El PAQ fue originalmente desarrollado en Canadá a finales de los años 90 y fue adaptado y modificado por médicos suecos que aplicaron este cuestionario a pacientes con psoriasis, dando lugar a la versión modificada del PAQ. Más tarde, se llevó a cabo un estudio para validar el PAQ modificado y evaluar la prevalencia de AP en la población de West Yorkshire, en pacientes ya diagnosticados de psoriasis. En este estudio, se añadieron preguntas de otro cuestionario validado para espondiloartritis (Guillemin, Saraux *et al.* 2003). Esto permitió la creación de un nuevo cuestionario para el *screening* simplificado de la AP en pacientes con psoriasis, el PEST. En el cuestionario PEST se incluyó un muñeco dibujado, para que los pacientes pudieran señalar las articulaciones afectadas.

Previamente, un grupo de dermatólogos y reumatólogos había desarrollado el PASE que consiste en 15 preguntas sobre síntomas y subescalas funcionales. Otro cuestionario que se ha creado con el mismo objetivo, es el TOPAS, que se evaluó en 5 consultas: de AP, de psoriasis, de dermatología general, de reumatología general y de medicina de familia. Es el único cuestionario de *screening* de AP que se ha evaluado en pacientes sin psoriasis. Incluye fotos de lesiones de psoriasis, así como preguntas sobre dolor y rigidez en las articulaciones.

El PASQ, publicado en el 2010, se diseñó para facilitar la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar AP en el ámbito dermatológico. Esta herramienta de *screening* incluye el PAQ desarrollado por Peloso *et al.* (Peloso PM 1997) y un diagrama en el que los pacientes pueden marcar donde presentan (o han presentado alguna vez) síntomas de artritis. El PASQ se reevaluó después y se validó como parte del *screening* para una cohorte prospectiva de pacientes con AP de reciente comienzo (síntomas de artritis desde hacía menos de 2 años). Recientemente, se ha desarrollado una versión electrónica del PASQ: el ePASQ.

El EARP se centra en pacientes con AP de reciente comienzo. Se desarrolló a través de una revisión de síntomas y signos típicos en pacientes con AP establecida. Un grupo de expertos de Verona reunió las 14 preguntas que componían el cuestionario inicial. Después de analizar los cuestionarios rellenos por los pacientes, observaron que había 4 preguntas que se correlacionaban con otras y las eliminaron.

En la población italiana en la que se realizó el cuestionario EARP, el tiempo requerido para completar el cuestionario fue de 2(1,5) min (media (DE)) mientras que con el PASE fue de 6(2) min. El tiempo requerido para completar el PASQ, en la población en la que se desarrolló este cuestionario, fue de 4 min (rango, 3-6). No se ha comunicado el tiempo necesario para completar el PASE, PEST o TOPAS en las publicaciones en las que fueron descritos cada uno de estos cuestionarios.

Los cuestionarios de *screening* se han validado en diferentes poblaciones por lo que no es posible una comparación directa entre ellos. Recientemente, se ha publicado un estudio (Coates, Aslam *et al.* 2013) en 657 pacientes con psoriasis sin AP diagnosticada en el que los pacientes rellenaron los cuestionarios PEST, PASE y TOPAS. Cada uno de los cuestionarios tuvo una sensibilidad y una especificidad similar aunque algo peor que en los estudios previos.

Los cuestionarios de *screening* se han desarrollado para detectar qué pacientes con psoriasis tienen más riesgo de padecer AP, dado que no sería práctico que el reumatólogo valorase a todos los pacientes con psoriasis. Los cuestionarios no sustituyen a la evaluación del paciente por un reumatólogo y no sirven para decidir un tratamiento, pero ayudan a mejorar la detección de la AP en los pacientes con psoriasis y reducen el número de pacientes que necesitan ser evaluados por el reumatólogo.

1.11 Instrumentos de medida de la actividad y de la capacidad funcional en la artritis psoriásica

Medir la actividad de la AP es complejo debido a la diversidad de manifestaciones de esta enfermedad. Esto ha dificultado el desarrollo de índices de medida de la actividad exclusivos de la AP. Por este motivo, muchos de los métodos utilizados para evaluar a la AP se han adoptado a partir de ensayos clínicos de pacientes con AR, EA o psoriasis.

Las áreas claves que son necesarias evaluar en la AP incluyen las articulaciones, la piel, la entesitis, la dactilitis, la columna vertebral, el daño articular evaluado por imagen, la

calidad de vida y la funcionalidad. Estas manifestaciones clínicas pueden ser evaluadas de manera conjunta, mediante índices compuestos, o cada una de forma individual.

Un índice compuesto es una manera de realizar una evaluación conjunta de todos los aspectos clínicos relevantes de una enfermedad en una misma medida. Es decir, un índice compuesto combina diferentes esferas en una única puntuación. Por ejemplo, en el caso de la AP, un índice compuesto incluiría la evaluación de las articulaciones, de la piel, de la entesis y de la dactilitis, en un único índice.

Algunos de estos índices miden el estado de la enfermedad y el cambio en la enfermedad obtenido por el tratamiento, como por ejemplo el *Disease Activity Score*, mientras que otras solo miden el cambio en el estado de la enfermedad, como por ejemplo el *American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 score*. Algunas herramientas de medida son aplicadas por el evaluador, como por ejemplo el recuento articular, mientras que otras consisten en que el paciente rellene un cuestionario.

En la Tabla 11 se enumeran las áreas que han sido evaluadas en la AP en ensayos clínicos y las herramientas utilizadas para medir cada área (Mease 2008; Coates, Mumtaz *et al.* 2011).

Tabla 11. Instrumentos de medida en la artritis psoriásica.

Área evaluada	Abreviatura	Instrumento de medida
Índices Compuestos	CPDAI	<i>Composite Psoriasis Disease Activity Index</i>
	PASDAS	<i>Psoriatic Arthritis Disease Activity Score</i>
Articulaciones	78/76 T/S; 68/66 T/S	Recuento articular de articulaciones dolorosas/tumefactas (78/76, 68/66)
	ACR	<i>American College of Rheumatology response criteria</i>
	DAS	<i>Disease Activity Score</i>
	Psarc	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
	PsAJAI	<i>Psoriatic Arthritis Joint Activity Index</i>
	DAPSA	<i>Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score</i>

Área evaluada	Abreviatura	Instrumento de medida
Axial	BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
	BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis functional index</i>
	BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis metrology index</i>
Piel	PASI	<i>Psoriatic Arthritis Severity Index</i>
	Target lesion	<i>Target lesion score</i>
	PGA	<i>Physician's global assessment</i>
Uñas	mNAPSI	<i>Modified Nail Psoriasis Severity Index</i>
Dolor	EVA	Escala analógica visual
Evaluación global del paciente	EVA	Escala analógica visual (global, piel+articulaciones)
Evaluación global del médico	EVA	Escala analógica visual (global, piel+articulaciones)
Funcionalidad y calidad de vida	HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
	SF-36	<i>Short-Form 36</i>
	PsAQoL	<i>Psoriatic Arthritis Quality of Life Index</i>
	DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
Fatiga	FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic illness Therapy</i>
	KFSS	<i>Krupp Fatigue Severity Inventory</i>
	MFI	<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>
	EVA	Escala analógica Visual
Entesitis	MEI	<i>Mander Enthesitis Index</i>
	MASES	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
	LEI	<i>Leeds Enthesitis Index</i>
	Major	<i>Major Enthesitis Index</i>

Área evaluada	Abreviatura	Instrumento de medida
	SPARCC	<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index</i>
	4-point	Usado en el estudio IMPACT (Tendones de Aquiles bilateral y fascia plantar)
Dactilitis	LDI	<i>Leeds Dactylitis Index</i>
	Presente/ausente	Recuento del número de dedos con dactilitis
Reactantes de fase aguda	VSG, PCR	Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva
Imagen	Radiografía (modified Sharp o van der Heijde-Sharp) RMN, TAC, Ecografía	RM (resonancia magnética) TAC (tomografía axial computarizada)

Un objetivo del grupo GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) ha sido identificar, desarrollar, evaluar y validar herramientas de medida para uso en ensayos clínicos de AP y para uso en la práctica clínica. Las herramientas de medida usadas en los ensayos clínicos tienen que ser fiables, válidas y ser capaces de discriminar. Las herramientas de medida en los ensayos clínicos suelen ser más extensas que las usadas en la práctica clínica, y además son más complejas y numerosas y requieren de entrenamiento. En la práctica clínica, se necesitan herramientas de medida que sean simples y que se puedan aplicar e interpretar de manera rápida sin o con poco entrenamiento. No obstante, estas herramientas deben ser lo suficiente precisas para mantener un control estrecho de la enfermedad y demostrar la efectividad de los tratamientos.

El grupo OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*)(Gladman, Mease *et al.* 2007) ha descrito los aspectos de la AP que deberían incluirse en cualquier ensayo clínico de AP. Estos aspectos incluyen: las articulaciones, la piel, la evaluación global por el paciente, el dolor, la funcionalidad y la salud asociada a la calidad de vida. Los aspectos considerados importantes de medir, pero no necesarios en todos los ensayos clínicos incluyen la dactilitis, entesitis, fatiga, uñas, columna vertebral, evaluación global por el médico, reactantes de fase aguda y evaluación por radiografía. Los aspectos considerados importantes pero en los que todavía se necesita

investigar si deben incluirse y cómo evaluarlos incluyen la evaluación de la enfermedad mediante técnicas de RM, TAC y ecografía, así como los análisis tisulares (por ejemplo la biopsia de piel o de sinovial) y la funcionalidad y la calidad de vida.

La medida de la respuesta mediante el índice ACR se ha utilizado en numerosos ensayos clínicos. El índice ACR mide la mejoría en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, además de la mejoría en, al menos 3, de los 5 siguientes aspectos: reactantes de fase aguda, la evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad mediante EVA (escala analógica visual), la evaluación global del médico de la actividad global de la enfermedad mediante EVA y la funcionalidad física medida mediante HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Las puntuaciones del ACR 20, 50 y 70 hace referencia a una mejoría superior al 20%, 50% y 70% en estas medidas (Gladman, Mease *et al.* 2007).

Uno de los aspectos de la enfermedad más señalados es el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas. El número de articulaciones a evaluar recomendado por el grupo OMERACT son 68 dolorosas y 66 tumefactas (excluyendo la evaluación de las caderas). Este recuento incluye la evaluación de las IFD. Sin embargo, la mayoría de los médicos, realizan la evaluación de solo algunas articulaciones, que consideran representativas, y no de las 68.

El índice DAS-28 en la AR incluye el recuento de dolor y tumefacción en 28 articulaciones, la evaluación global del paciente, la VSG y la PCR. A pesar de que el DAS-28 resulta útil para distinguir a los pacientes con AP que recibían tratamiento anti-TNF de los que recibían placebo, en algunos ensayos clínicos hasta el 25% de los pacientes no hubieran sido incluidos en el estudio porque la afectación articular principal comprometía los tobillos o los pies (Fransen, Antoni *et al.* 2006).

Existen otros índices compuestos que se han evaluado en la AP y que se enumeran a continuación.

El DAPSA (*Disease Activity index for Psoriatic Arthritis*) es una adaptación del índice DAREA (*Disease Activity index for Reactive arthritis*) que se desarrolló y validó a partir de una cohorte clínica (Schoels, Aletaha *et al.* 2010).

El PsAJAI (*Psoriatic Arthritis Joint Activity Index*) se desarrolló a partir de ensayos clínicos aleatorizados de tratamientos biológicos en pacientes con AP. Una respuesta positiva a este índice se define como la mejoría en el 30% de todos los aspectos que mide. Este índice pondera por 2 al número de articulaciones dolorosas y tumefactas, la PCR y la evaluación global de la enfermedad por el médico, y pondera por 1 el dolor del paciente, las evaluaciones globales, y el HAQ(Gladman, Tom *et al.* 2010).

En estos dos instrumentos de medida, no se incluye la enfermedad cutánea. En los dos casos se recomendó medir la actividad cutánea de manera separada del componente osteoarticular, igual que se hace en el DAS-28 o en el índice ACR.

Otro instrumento de medida propuesto ha sido el CPDAI (*Composite Psoriatic Disease Activity Index*). En el CPDAI la enfermedad se evalúa en 5 esferas: las articulaciones periféricas, la piel, la entesis, la dactilitis y las manifestaciones axiales. Para cada área se usan instrumentos para evaluar por un lado la actividad de la enfermedad y por otro lado la repercusión en la funcionalidad y en la calidad de vida que tiene esa área afectada. Cada esfera evaluada se puntúa de 0-3, con cortes empíricos para la gravedad de la actividad. Cada esfera individual se suma para dar un resultado global que es la puntuación global del índice que tiene un rango de 0-15 (Mumtaz, Gallagher *et al.* 2011).

El grupo GRAPPA estableció un proyecto (Helliwell, Fitzgerald *et al.* 2012), denominado GRACE (*GRAPPA Composite Exercise*), con la finalidad de comparar los índices compuestos de actividad en la AP y desarrollar dos nuevos índices compuestos. En el proyecto GRACE se incluyeron 503 pacientes que se siguieron durante 12 meses durante los cuales fueron evaluados clínicamente y mediante cuestionarios.

El primer índice que se deriva de este proyecto, el PASDAS (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*), es un índice ponderado que incorpora la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente y por el médico, el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, la dactilitis, la entesitis y una subescala física del *Medical Outcome Study Short-Form 36*.

El segundo índice nuevo, el AMDF (*Arithmetic mean of desirability functions*) se basó en puntos de corte para cada esfera de la AP, basados en estados deseables de la enfermedad en cada área incluida, que derivaran en funciones que se pudieran combinar en una función única que representara un índice compuesto. Este índice incluye las articulaciones tumefactas, dolorosas, EVA de la piel evaluada por el paciente, EVA de las articulaciones evaluada por el paciente, EVA global de la enfermedad evaluada por el paciente, el HAQ, el PsAQOL y el PASI.

Estos índices nuevos se compararon en cuanto a su habilidad para discriminar entre enfermedad activa y enfermedad inactiva, incluyendo subgrupos de pacientes con oligoartritis y pacientes con enfermedad cutánea grave. Globalmente, los índices nuevos fueron mejores, a pesar de que todos los índices discriminaban de manera adecuada la actividad de la enfermedad. Cuando el análisis comparativo se hacía en aquellos pacientes con enfermedad cutánea grave, la superioridad de los índices que incluían este componente fue evidente (Helliwell, Fitzgerald *et al.* 2012).

Se han descrito varios índices compuestos, pero ninguno se utiliza habitualmente en la práctica clínica. La búsqueda de una medida compuesta para la AP está en fases de desarrollo y validación. Una medida compuesta para evaluar la actividad de la AP permitirá la determinación de puntos de corte para definir la actividad de la enfermedad como baja, moderada o alta, así como la magnitud del cambio. Sin embargo, también existen desventajas al valorar la actividad de una enfermedad con un índice único, ya que, por ejemplo, se podrían infraestimar mejorías en algunos componentes y deterioros en otros; algunos tratamientos podrían no funcionar igual de bien para cada una de las manifestaciones y si no se evalúa cada parte de la enfermedad de manera individual no se detectarían estas diferencias en la respuesta. Una posible solución a este problema es describir de manera individual cada componente por separado, además de a través de un índice compuesto.

Para medir la actividad de la piel, el índice de medida de uso más extendido es el PASI. Existen varias formas de psoriasis que incluyen la psoriasis en placas, la psoriasis *guttata*, la psoriasis pustular y la psoriasis en pliegues. El PASI engloba varios aspectos de la lesión: evalúa la intensidad de los síntomas de la psoriasis (eritema, descamación, induración) y la extensión. Este índice da una puntuación que va de 0 a 72. EL PASI se

ha usado en multitud de ensayos clínicos. El factor más importante en la variabilidad interobservador del PASI es la medida del área de extensión de la psoriasis. El PASI 75 se ha usado en ensayos clínicos como medida de resultado (representa una mejoría del 75% respecto al estado basal).

Para medir la afectación de la entesis se han propuesto varios índices. Entre ellos el índice de Mander (Mander, Simpson *et al.* 1987), que evalúa 66 localizaciones, y el índice MASES (Heuft-Dorenbosch, Spoorenberg *et al.* 2003), que se basa en una selección de las 13 localizaciones más sensibles y más específicas del índice de Mander y que se desarrolló a partir de una evaluación de pacientes con EA a lo largo de dos años. El índice MASES es un instrumento más viable que el de Mander.

Un problema que surge cuando se realizan estos índices es si discriminarían, de manera adecuada, los puntos de entesis de los puntos de fibromialgia, en pacientes con AP y esta comorbilidad asociada. En una reunión del grupo SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*), se evaluó la habilidad para detectar entesitis en cuatro áreas que comprendían la fascia plantar, el tendón de Aquiles, la tuberosidad tibial y las inserciones del manguito rotador. En las tres primeras localizaciones, el acuerdo interobservador fue “moderado” y en la cuarta “pobre” (Gladman, Helliwell *et al.* 2004).

No se conoce con exactitud el grado en que la entesitis contribuye en la AP como carga de enfermedad y faltan herramientas para evaluarla y medirla de manera fiable y para determinar su mejoría con las nuevas terapias.

En varios ensayos clínicos, la medición de la dactilitis se hace describiendo su presencia o su ausencia antes y después del tratamiento (Mease, Kivitz *et al.* 2004).

Como en otras artropatías, el objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad o en su defecto una actividad mínima de la enfermedad. El concepto “actividad mínima de la enfermedad” define un estado de la actividad en la AP y no es una medida de cambio: también sirve para establecer un objetivo de tratamiento. La definición de esta “actividad mínima de la enfermedad” se basa en la evaluación de los

diferentes aspectos de la enfermedad considerados como necesarios a evaluar en la AP en el OMERACT 8 del año 2006 (Gladman, Mease *et al.* 2007).

En la AP se considera (Coates, Fransen *et al.* 2010) que el paciente presenta una “actividad mínima de la enfermedad” si cumple al menos 5 de los 7 siguientes criterios:

1. Número de articulaciones tumefactas ≤ 1

Número de articulaciones dolorosas ≤ 1

PASI < 1 o Superficie de área corporal ≤ 3

EVA del dolor por el paciente ≤ 15

EVA de la actividad global por el paciente ≤ 20

HAQ $\leq 0,5$

Puntos de entesis dolorosos ≤ 1

1.12 Comorbilidades en la artritis psoriásica

En los últimos años, se han descrito diversas comorbilidades en los pacientes con AP, relacionadas con la enfermedad y con los tratamientos que se emplean para lograr su control. Por su importancia clínica, se detallarán aquí la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

1.12.1 Riesgo cardiovascular en la artritis psoriásica

Parece establecido que los pacientes con AP presentan una prevalencia más alta de enfermedades cardiovasculares que la población general, así como una frecuencia superior de factores de riesgo cardiovascular.

En un estudio (Han, Robinson *et al.* 2006) llevado a cabo con 3066 pacientes afectados de AP se observó un aumento significativo de la prevalencia de cardiopatía isquémica (7,3%), de enfermedad vascular periférica (2,9%), de insuficiencia cardíaca (1,9%) y de enfermedad cerebrovascular (3,1%) en los enfermos respecto a los controles. En otro

estudio, realizado por Gladman *et al.* (Gladman, Ang *et al.* 2009), en el que se evaluaron 648 pacientes con AP, se constató un aumento significativo en las tasas estandarizadas de prevalencia de angina (1,97) y de infarto de miocardio (2,57). En un trabajo (Jamnitski, Visman *et al.* 2011) en el que se evaluaron 496 pacientes con AP con edades comprendidas entre 50 y 75 años se observó que la prevalencia de enfermedad cardiovascular, definida como una historia de infarto de miocardio o accidente vascular cerebral o accidente isquémico transitorio, era del 10% comparado con el 12% que se evidenció en 353 pacientes con AR (OR 0,78; IC del 95%: 0,51 a 1,20, $p=0,26$). Al estratificar por sexo y edad la OR (odds ratio) no fue diferente entre los pacientes con AP y AR.

Uno de los factores que explican el aumento del riesgo cardiovascular es la inflamación, que acelera la aterosclerosis. En condiciones fisiológicas, las células endoteliales de la pared arterial resisten la adhesión y la agregación de los leucocitos y promueven la fibrinólisis. Cuando son estimuladas por la obesidad, la hipertensión o la inflamación, las células endoteliales expresan moléculas que reclutan selectivamente varias clases de leucocitos. En esas condiciones, las células inflamatorias de la sangre, como los monocitos, se adhieren a la superficie del endotelio uniéndose a las moléculas de adhesión leucocitaria. El tejido adiposo blanco activado aumenta la síntesis de citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6, IL-17 y el factor de necrosis tumoral alfa. La IL-6 estimula la producción hepática de proteína C reactiva, que estimula a los macrófagos para producir el factor tisular que es un importante elemento procoagulante que se encuentra en las placas de aterosclerosis.

En los pacientes con AP se ha observado una prevalencia más elevada de factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión, la dislipemia, la diabetes y la obesidad (Tam, Tomlinson *et al.* 2008; Raychaudhuri, Chatterjee *et al.* 2010; Mok, Ko *et al.* 2011; Zisman, Eder *et al.* 2012).

En este sentido, los estudios de mortalidad en la AP ponen de manifiesto que una de las causas principales de mortalidad de estos pacientes es la enfermedad cardiovascular. Existe discrepancia acerca de si la mortalidad en este grupo de pacientes está aumentada respecto a la población general.

Wong *et al.* (Wong, Gladman *et al.* 1997), en un estudio realizado en Canadá entre 1978 y 1993, evaluaron a 428 pacientes con AP (194 mujeres y 234 hombres) de los cuales 53 (26 mujeres y 27 hombres) fallecieron. Las cuatro causas principales de muerte fueron las enfermedades circulatorias (36,2%), las enfermedades respiratorias (21,3%), las neoplasias malignas (17%) y las causas accidentales/envenenamientos (14,9%); la tasa estandarizada de mortalidad para las mujeres fue de 1,59 y para los hombres de 1,65. En otro estudio (Ali, Tom *et al.* 2007) realizado en la misma cohorte de pacientes entre los años 1978 y 2004 la tasa estandarizada de mortalidad también fue superior a la de la población general (1,4); los autores observaron que en el período de 1978-95 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 1,8, mientras que en el período de 1996-2004 fue de 1,2. Este descenso en la tasa de mortalidad lo atribuyen al diagnóstico de la enfermedad en fases más avanzadas en el primer período y al diagnóstico más temprano y al tratamiento más agresivo en el segundo período. En un estudio más reciente, realizado en Dinamarca a partir de registros nacionales, también se constató un aumento de la mortalidad en los pacientes con AP (RR 1,74; 95% IC: 1,32 a 2,30), especialmente en la causada por enfermedad cardiovascular (RR 1,84; IC 95% 1,11 a 3,06)(Ahlehoff, Gislason *et al.* 2011).

Por otro lado, se han publicado trabajos en los que no se pone de manifiesto un aumento de la tasa de mortalidad en los pacientes con AP respecto a la población general. Así, en un estudio de cohortes, realizado con 453 pacientes afectados de AP seguidos durante 22 años, Buckley *et al.* (Buckley, Cavill *et al.* 2010) no observaron un aumento de mortalidad; observaron un 8% de muertes siendo la causa de mortalidad más frecuente la enfermedad cardiovascular. Existen otros estudios (Shbeeb, Uramoto *et al.* 2000; Alamanos, Papadopoulos *et al.* 2003), con un tamaño muestral más pequeño, en los que tampoco se observa un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes con AP.

Para prevenir la enfermedad cardiovascular es esencial monitorizar los factores de riesgo con la finalidad de prevenir la progresión de la aterosclerosis. Se debe evitar el tabaco, disminuir la tensión arterial en los pacientes hipertensos, disminuir los niveles de colesterol por debajo de 200 mg/dl (más concretamente, disminuir los niveles del colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl), reducir el peso, seguir una dieta sana y realizar actividad física con un mínimo de 30 minutos al día. Estas recomendaciones se

han indicado en guías clínicas del EULAR para pacientes con AR, EA y AP (Peters, Symmons *et al.* 2010).

1.12.2 Osteoporosis en la artritis psoriásica

La osteoporosis es un proceso que se caracteriza por una disminución de la masa ósea, y un daño en la microarquitectura del hueso que conducen a un aumento de la fragilidad ósea. El diagnóstico de osteoporosis se realiza mediante absorciometría fotónica dual con rayos X de doble energía (DEXA). El examen se realiza habitualmente en dos lugares: en la columna lumbar y en el fémur proximal; en la columna lumbar las mediciones pueden afectarse por los fenómenos osteoformativos (sindesmofitos) que se observan en ocasiones en los pacientes con AP. Las variables generadas son la densidad mineral ósea (DMO) medida en g/cm^2 y dos valores relativos: T-score y Z-score, ambos expresados en desviaciones estándar (DE). El primero de ellos es dependiente de la edad y se usa para el diagnóstico de la osteoporosis cuando el valor está por debajo de -2,5 DE.

La osteoporosis es un problema de salud debido a las fracturas por fragilidad que comporta. Se asocia a un aumento de fracturas vertebrales y no vertebrales, como la fractura de cadera que es la complicación más grave. Las fracturas causan una carga clínica, social y económica importante. Más del 40% de las mujeres que padecen una fractura de cadera nunca volverán a caminar sin ayuda y menos del 20% volverán a ser capaces de realizar las actividades que hacían antes de la fractura. Las fracturas vertebrales también se asocian a un aumento de la mortalidad.

El concepto de osteoporosis abarca dos conceptos: la masa ósea y la calidad ósea. La calidad ósea viene determinada principalmente por el remodelado óseo. El remodelado óseo es la expresión básica del metabolismo óseo y se caracteriza por la acción combinada de 2 tipos celulares que actúan conjuntamente en el hueso: los osteoblastos/osteocitos (las células que forman hueso) y los osteoclastos (las células que reabsorben el hueso). La tasa y el balance de acoplamiento entre estos dos tipos celulares determinan el metabolismo óseo y constituye el punto de unión entre la afección ósea sistémica y local.

La artritis afecta ambos, es decir a la tasa y al balance de acoplamiento de estos dos tipos celulares durante el remodelado óseo.

A nivel sistémico se produce osteoporosis, daño en la microarquitectura ósea y fracturas. A nivel local se observan erosiones focales y/o formación ósea. Este ciclo de acoplamiento celular es también el punto crucial donde se expresan las diferencias entre los diferentes tipos de artritis determinando la diferente afección ósea entre la AR y la AP. Las diferencias entre estas dos enfermedades podrían estar determinadas por un balance y expresión diferente de los factores que controlan el ciclo de acoplamiento celular.

A nivel bioquímico, se considera que el TNF-alfa aumenta el número de precursores de osteoclastos circulantes en sangre. La osteoprotegerina o proteína inhibidora de la diferenciación de los osteoclastos es un activador del receptor del factor nuclear B (RANK) expresado en las células endoteliales y en los osteoblastos de la médula ósea. La osteoprotegerina puede suprimir la osteoclastogénesis. Cuando los precursores de los osteoclastos llegan a la unión del pannus con el hueso se unen al RANK ligando (RANKL), también llamado osteoprotegerina ligando o factor de diferenciación de los osteoclastos. En presencia de TNF-alfa, se induce la osteoclastogénesis y la erosión del hueso.

En los pacientes con artritis, muchas citocinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa, la IL-1, la IL-6 ó la IL-17 son inductores de la expresión del RANKL. La unión del RANKL al RANK estimula la formación, la activación y la supervivencia de los osteoclastos.

Otros factores que pueden contribuir a la pérdida ósea son el tratamiento con glucocorticoides y la inmovilización prolongada causada por la disfunción articular y el dolor.

La osteoporosis se ha estudiado en pacientes con psoriasis sin artritis y también en pacientes con AP. Los estudios que evalúan la osteoporosis en los pacientes con psoriasis son más numerosos que los estudios que evalúan la osteoporosis en los pacientes con AP.

Los resultados de los estudios que evalúan la DMO (densidad mineral ósea) en los pacientes con AP son discordantes y apenas existen estudios que evalúen la prevalencia de fracturas en estos pacientes. Algunos de estos estudios y los datos sobre prevalencia de baja densidad mineral ósea se resumen en la tabla 12 (Nolla, Fiter *et al.* 1999; Frediani, Allegri *et al.* 2001; Dheda, Cassim *et al.* 2004; Borman, Babaoglu *et al.* 2008; Reddy, Anandarajah *et al.* 2010; Attia, Khafagy *et al.* 2011; Pedreira, Pinheiro *et al.* 2011).

La mayoría de estudios comparan la DMO en los pacientes con AP con la de controles sanos; en un estudio se compara la DMO con la de pacientes con AR (Reddy, Anandarajah *et al.* 2010).

La mayor parte de los estudios evalúan la DMO sistémica (lumbar y femoral); la DMO periarticular sólo se ha evaluado en un trabajo (Harrison, Hutchinson *et al.* 2002).

Existe poca información sobre la prevalencia de fracturas osteoporóticas en pacientes con AP. En un estudio, Pedreira *et al.* (Pedreira, Pinheiro *et al.* 2011) describen una prevalencia de fracturas por fragilidad en pacientes con AP del 33,3%, significativamente más alta a la observada en pacientes con psoriasis (28,8%). Exponen que ambos valores son más altos que en el grupo control, pero no describen la prevalencia de fracturas en los controles, La DMO en este estudio fue similar en los 3 grupos analizados; ello parece indicar que la fragilidad ósea no depende únicamente de la DMO. Por otro lado, Riesco *et al.* (Riesco, Manzano *et al.* 2013) describieron que la prevalencia de fracturas por fragilidad fue más alta en los pacientes con AP, aunque esta diferencia solo se observó en mujeres postmenopáusicas; los autores no clasificaron las fracturas en periféricas o vertebrales.

La mayor parte de estudios coinciden en que los pacientes con mayor actividad de la AP, reflejado en el número de articulaciones dañadas y en la minusvalía, así como el tiempo de evolución de la enfermedad, se correlacionan con la pérdida de DMO.

Se ha descrito (Attia, Khafagy *et al.* 2011) un aumento de la osteoprotegerina en los pacientes con AP y una correlación negativa entre la DMO y los niveles de telopéptido D del colágeno (Borman, Babaoglu *et al.* 2008).

Tabla 12. Estudios acerca de la osteoporosis en pacientes con AP.

Autores, año de publicación, procedencia	Pacientes (número y diagnóstico)	Grupo control	Prevalencia de pacientes con AP y densidad mineral ósea baja	Conclusiones	Otros datos
Nolla, et al. 1999, España	52 pacientes con AP	52 pacientes sanos con patología de partes blandas	<u>Pacientes con AP,</u> Osteoporosis: 7/52 (13,36%) en c. lumbar; 4/52 (7,69%) en cuello de fémur; Osteopenia: 22/52 (42,3%) en c. lumbar; 23/52 (44,23%) en cuello de fémur.	No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con AP y los controles salvo en las mujeres con AP postmenopáusicas que mostraban un valor más bajo de masa ósea en cuello.	

Autores, año de publicación, procedencia	Pacientes (número y diagnóstico)	Grupo control	Prevalencia de pacientes con AP y densidad mineral ósea baja	Conclusiones	Otros datos
Frediani et al. 2001, Italia	186 pacientes con AP sin afección axial	100 pacientes sanos	<u>Pacientes con AP</u> , Mujeres premenopáusicas: 56% osteopénicas, 11% osteoporóticas; Mujeres postmenopáusicas: 53% osteopénicas, 47% osteoporóticas; hombres: 51% osteopénicos, 11% osteoporóticos	Se observa desmineralización ósea en más de 2/3 partes de los pacientes con AP.	En mujeres premenopáusicas, la desmineralización no se correlacionó con las variables de la enfermedad. En mujeres postmenopáusicas y en varones, la desmineralización estaba correlacionada con un empeoramiento de los índices funcionales, la puntuación del HAQ, la duración de la enfermedad y los años de menopausia.
Dheda et al. India, 2004	20 pacientes con AP	20 controles sanos	Desmineralización (Tscore<1DE en una localización: c. lumbar o fémur): 60% en <u>pacientes con AP</u> , y 40 % en <u>controles</u> .	No se encontraron diferencias en la DMO entre los pacientes con AP y los controles.	La disminución de la DMO se correlacionó con el número de articulaciones dañadas y el grado de minusvalía.

Autores, año de publicación, procedencia	Pacientes (número y diagnóstico)	Grupo control	Prevalencia de pacientes con AP y densidad mineral ósea baja	Conclusiones	Otros datos
Hofbauer et al., Alemania, 2006	116 pacientes con AP	90 varones sin AP	Osteopenia: 35,1% de las mujeres y 30,5% de los varones con AP. Osteoporosis: 1,75% de las mujeres y en el 10,2% de los varones con AP.	La DMO está disminuida en una tercera parte de los pacientes con AP.	Los niveles de osteoprotegerina y de trail (<i>tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand</i>) están asociados con marcadores de inflamación sistémica. El marcador <i>trail</i> está aumentado en la AP, pero no se correlaciona con la DMO, ni con marcadores del metabolismo óseo.
Borman, et al. 2008, Turquía	47 pacientes con psoriasis (18/47 pacientes tenían artritis periférica)	Comparan a los pacientes con psoriasis con los pacientes con psoriasis y artritis asociada.	<u>Pacientes con AP</u> , Osteoporosis: 1 (5%); Osteopenia 9 (50%). <u>Pacientes con psoriasis</u> , Osteopenia: 8 (27,5%)	No había diferencias entre los niveles de masa ósea entre los pacientes con AP y psoriasis.	En la AP la DMO se correlacionó de manera negativa con la duración de la artritis y con los niveles del telopéptido D del colágeno.
Reddy et al. 2010, USA	2481 AP	17107 AR	No disponible	La DMO fue similar en los pacientes con AP y AR.	

Autores, año de publicación, procedencia	Pacientes (número y diagnóstico)	Grupo control	Prevalencia de pacientes con AP y densidad mineral ósea baja	Conclusiones	Otros datos
Pedreira et al. 2011, Brasil	45 mujeres con AP y 52 mujeres con psoriasis	98 mujeres sanas	No disponible.	Los pacientes con AP y con psoriasis no presentaron baja masa ósea	Los pacientes tenían una prevalencia más alta de fracturas osteoporóticas y de síndrome metabólico. Un tiempo más largo de la enfermedad incrementaba el riesgo de fracturas osteoporóticas.
Attia et al., 2011, Egipto	50 pacientes con psoriasis (16/50 con AP cumpliendo criterios de CASPAR)	20 pacientes sanos sin psoriasis y sin antecedentes familiares de psoriasis	<u>Pacientes con psoriasis</u> , osteopenia: 52,9%, 23,5%, 35,3% de los pacientes en c. lumbar, cuello de fémur y muñeca, osteoporosis: 17,6%, 5,9%, 17,6% en los mismos sitios respectivamente. <u>Pacientes con AP:</u> osteopenia: 50%, 25%, y 6,3% en c. lumbar, cuello de fémur y muñeca respectivamente; osteoporosis: en 12,5%, 37,5% y 68,8% en los mismos sitios respectivamente.	Los pacientes con AP tenían un grado más alto de osteoporosis en el cuello de fémur y en la muñeca.	Los niveles de osteoprotegerina estaban aumentados en los pacientes con psoriasis (con o sin artritis) El recuento articular se correlacionaba positivamente con la duración de la enfermedad, el PASI y de manera negativa con el Z-score de fémur.

Autores, año de publicación, procedencia	Pacientes (número y diagnóstico)	Grupo control	Prevalencia de pacientes con AP y densidad mineral ósea baja	Conclusiones	Otros datos
Riesco et al., 2013, España	91 pacientes con AP según los criterios de CASPAR	91 pacientes de la misma zona geográfica que los pacientes con AP, excluyendo como controles aquellos pacientes con osteoporosis ya diagnosticada, o con enfermedades que pudieran causar osteoporosis secundaria	<u>Pacientes con AP</u> : 6,6% osteoporosis (lumbar:5,5%; femoral: 1,1%); 33% osteopenia (lumbar:17,6%; femoral: 29,7%.) <u>Pacientes controles</u> : 12,1% osteoporosis(lumbar: 12,1%; fémur: 0%); 25,3% osteopenia (lumbar:17,6%; femoral: 22%).	No se observaron diferencias significativas en la DMO entre los pacientes con AP y los controles.	Los pacientes presentaron 18 fracturas por fragilidad comparado con 4 en los controles siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La prevalencia estimada de fracturas por fragilidad en los pacientes con AP fue del 14,3% (IC 95 %, 7.11–21.49 %) y del 4,4 % (IC 95 %, 0.19–8.61 %) entre los controles. Al analizar por subgrupos, solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa, en el grupo de mujeres postmenopáusicas.

1.13 Tratamiento

Se han elaborado guías clínicas para el tratamiento de la AP (Ritchlin, Kavanaugh *et al.* 2009; Fernandez Sueiro, Juanola Roura *et al.* 2011; Gossec, Smolen *et al.* 2012). Todas ellas recomiendan el uso de AINE(antiinflamatorios no esteroideos) y FAME (fármacos modificadores de la enfermedad) tradicionales como primera línea de tratamiento para la AP periférica, siendo los fármacos sugeridos la sulfasalacina, el metotrexato, la leflunomida y la ciclosporina; y fármacos inhibidores del TNF en aquellos pacientes en los que el FAME clásico no es eficaz o no es bien tolerado. En la AP axial se utilizan AINE y fármacos inhibidores del TNF; no se ha demostrado que los FAME tradicionales sean eficaces en la AP axial.

1.13.1 AINE

Los AINE se usan para el alivio de los signos y síntomas de la inflamación en la gran mayoría de los pacientes con AP, aunque no se ha observado que tengan efecto en la progresión del daño articular (Scarpa, Peluso *et al.* 2008). En las guías clínicas se recomiendan como primera línea de tratamiento (Sociedad Española de Reumatología 2009; Carmona Ortells and Loza Santamaria 2010). Han demostrado ser eficaces en los síntomas articulares, pero no existe eficacia demostrada en las lesiones de psoriasis. Al utilizar los AINE debe tenerse en cuenta el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal.

No todos los pacientes requieren AINE. Algunos pacientes responden bien a analgésicos o pueden no necesitar tratamiento sintomático. Se recomiendan las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible. Los inhibidores selectivos de la COX 2 (ciclo-oxigenasa 2) son también efectivos en la AP. No se ha descrito empeoramiento de las lesiones de psoriasis con el uso de AINE (Gossec, Smolen *et al.* 2012).

1.13.2 Glucocorticoides

Las infiltraciones intraarticulares de glucocorticoides son eficaces para mono/oligoartritis o exacerbaciones de la enfermedad en una única articulación en

pacientes con poliartritis bien controladas; las infiltraciones también se utilizan en casos de dactilitis o en áreas de entesis.

Los glucocorticoides sistémicos no se suelen recomendar en el tratamiento de la AP y solo son aconsejables en determinadas circunstancias y no para uso crónico debido a que se ha descrito exacerbaciones de la psoriasis con el tratamiento con estos fármacos (Ritchlin, Kavanaugh *et al.* 2009). Sin embargo, existe poca información en la literatura que apoye este hecho (solo descripciones de casos)(Gossec, Smolen *et al.* 2012) y además en los datos de registros se observa que muchos pacientes con AP están en tratamiento con glucocorticoides (hasta el 30% en la base de datos nacional alemana)(Zink, Thiele *et al.* 2006), habitualmente a dosis bajas ($\leq 7,5$ mg/día). Por tanto, se puede considerar el tratamiento con glucocorticoides sistémicos, aunque se deben utilizar con precaución, teniendo presente la posibilidad de exacerbación de las lesiones de psoriasis.

También deberá tenerse en cuenta, al igual que en otras enfermedades crónicas, los efectos adversos que conlleva el tratamiento con glucocorticoides a largo plazo.

1.13.3 FAME clásicos

A continuación se describe la seguridad y eficacia de los FAME recomendados en las guías clínicas para el tratamiento de la AP.

1.13.3.1 Metotrexato

La información sobre seguridad y eficacia del tratamiento con metotrexato (MTX) en la AP, basada en ensayos clínicos, es limitada.

Existe un ensayo clínico a doble ciego publicado en 1964 en el que se evalúa el tratamiento con metotrexato en 21 pacientes con AP. Se administraron 3 inyecciones de MTX, una inyección cada 10 días, en dosis de 1 mg/kg la primera inyección, 2mg/kg la 2ª inyección y de 3 mg/kg la 3ª inyección. Si con la 2ª inyección se conseguía la mejoría, la tercera inyección se mantenía a la dosis de 2 mg/Kg. El MTX fue efectivo en reducir la psoriasis, el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, mejorar la

movilidad y disminuir la VSG. Se observó anorexia y náuseas en 13 pacientes, sensación de quemazón en la piel en 10 pacientes, y leucopenia, úlceras orales, y pérdida de pelo moderada en un paciente (Black, O'Brien *et al.* 1964).

En otro ensayo clínico se evaluó a 37 pacientes con AP a los que se les administró MTX a dosis de entre 2,5-5 mg cada 12h, tres dosis consecutivas. En este estudio, el MTX fue sólo superior al placebo en la valoración de la enfermedad por parte del médico y en la superficie cutánea afectada por la psoriasis. En el grupo de pacientes en tratamiento con MTX se observó un aumento, ligero, pero significativo, de la bilirrubina (Willkens, Williams *et al.* 1984).

En un ensayo clínico más reciente (Scarpa, Peluso *et al.* 2008) en el que se utilizaron dosis habituales en la práctica actual, 10 mg de MTX a la semana por vía intramuscular, se evaluó a 35 pacientes con AP temprana a lo largo de 6 meses. El grupo de pacientes en tratamiento con MTX tuvieron una mejoría más rápida y más marcada en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas que era estadísticamente significativa a los 3 meses. En cambio, la evaluación global por parte del médico y del paciente, el EVA, la VSG y la PCR no fueron diferentes de manera significativa entre ambos grupos. Esto sugiere un control incompleto del proceso patogénico de la AP con el tratamiento con MTX.

Existen también estudios observacionales que evalúan la efectividad del MTX en la AP. La información existente acerca de estos estudios se describe a continuación.

Kragballe *et al.* (Kragballe, Zachariae *et al.* 1983) evaluaron la respuesta de la AP a MTX, de manera retrospectiva, en 59 pacientes. Describieron que en 22 pacientes los signos inflamatorios prácticamente desaparecieron y en 21 pacientes la mejoría fue modesta. Estos mismos autores (Zachariae and Zachariae 1987) realizaron un estudio prospectivo en 28 pacientes con AP en tratamiento con 15 mg de MTX oral a la semana, a los que siguieron durante 12 meses. Casi todos los pacientes disminuyeron el dolor y mejoraron la funcionalidad. La mejoría empezó a las 2-6 semanas de iniciar el tratamiento. No se observó mejoría en el estudio radiológico. No se observaron alteraciones analíticas salvo aumento transitorio de transaminasas.

Espinoza *et al.* (Espinoza, Zakraoui *et al.* 1992) evaluaron a 40 pacientes con AP con una duración media de la enfermedad de 12 años, que recibieron una dosis media semanal de MTX de 11,2 mg por vía oral durante una media de 34 meses. De ellos, 38 pacientes tuvieron una excelente o buena respuesta. Dos pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos: leucopenia en uno y estomatitis en otro. En 11 pacientes se observaron anomalías en el perfil hepático; en un paciente se detectó cirrosis.

Existen estudios con resultados menos favorables. Ranza *et al.* (Ranza, Marchesoni *et al.* 1993) describieron 47 pacientes, de los cuales sólo 27 (57,4%) obtuvieron una respuesta buena o excelente; el 40% de los pacientes respondieron pobremente. Los efectos adversos fueron frecuentes pero no graves.

En los estudios previamente comentados, no se describe si el MTX interfiere en la progresión radiológica. Abu Shacra *et al.* (Abu-Shakra, Gladman *et al.* 1995), realizaron un estudio caso-control y evaluaron a 38 pacientes con AP. En los pacientes la progresión radiográfica fue similar a la del grupo control.

1.13.3.2 Sulfasalazina

Existen ensayos clínicos aleatorizados que comparan la sulfasalazina (SLZ) en monoterapia frente a placebo o tratamiento sintomático (con AINE, analgésicos y/o prednisolona). Por orden cronológico se enumeran los ensayos clínicos publicados.

Farr *et al.* (Farr, Kitas *et al.* 1990) realizaron un estudio a doble ciego en 30 pacientes. Observaron una mejoría mayor en los pacientes en tratamiento con SLZ que en los pacientes con placebo. La mayor mejoría la experimentaron pacientes con poliartritis seronegativa y reactantes de fase aguda elevados. En un 26% de los pacientes con SLZ se suspendió el tratamiento por efectos adversos pero fueron leves. No se observó exacerbación o remisión de la psoriasis.

Fraser *et al.* (Fraser, Hopkins *et al.* 1993) realizaron un ensayo clínico de SLZ vs placebo en 39 pacientes con AP activa. Los enfermos se siguieron durante 24 semanas. En

ambos grupos se observaron mejorías en los índices articulares. En el grupo con SLZ se observó mejoría en las EVA, en la duración de la rigidez matutina y en la VSG.

Dougados *et al.* (Dougados, van der Linden *et al.* 1995), evaluaron la eficacia y seguridad de la SLZ en 351 pacientes con espondiloartritis, entre ellos pacientes con AP. En este estudio con la SLZ se obtuvo una superior eficacia que con el placebo en la espondiloartritis, especialmente en pacientes con AP.

Gupta *et al.* (Gupta, Grober *et al.* 1995) evaluaron a 24 pacientes con AP activa que fueron aleatorizados a SLZ (3g/día) o placebo. Los pacientes tratados con SLZ mejoraron de manera significativa en la evaluación global por el paciente y el médico, la rigidez matutina a las 8 semanas y también en las lesiones de psoriasis. Los autores concluyen que la SLZ fue eficaz y que esta eficacia se observa ya a las 4 semanas.

Clegg *et al.* (Clegg, Reda *et al.* 1996) evaluaron a 221 pacientes con AP activa durante 34 semanas. Al final del tratamiento, las tasas de respuesta, evaluadas mediante el número de articulaciones tumefactas, dolorosas y la evaluación global por el médico y por el paciente, eran de 57,8% en los pacientes tratados con SLZ y de 44,6% en el grupo placebo ($p=0,05$); la VSG también disminuyó de manera estadísticamente significativa en el grupo tratado con SLZ. Las reacciones adversas fueron principalmente síntomas gastrointestinales.

Combe *et al.* (Combe, Goupille *et al.* 1996) evaluaron a 120 pacientes con AP activa y se analizaron los datos de los 81 pacientes que terminaron el estudio (38 pacientes que recibieron SLZ y 43 que recibieron placebo). En cuanto a las variables de eficacia analizadas, el dolor fue la única variable que mostró ser estadísticamente significativa a favor de la SLZ. Observaron una tendencia a favor de la SLZ en las otras variables de eficacia (evaluación global por el paciente de la mejoría articular o cutánea, rigidez articular, índice de Ritchie, VSG y PCR), pero sin ser estadísticamente significativa. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales y las reacciones cutáneas.

1.13.3.3 Ciclosporina

Salvarini *et al.* (Salvarani, Macchioni *et al.* 2001) realizaron un ensayo clínico para comparar la eficacia de la ciclosporina, a dosis de 3 mg/kg/día frente a SLZ, y frente al tratamiento sintomático (AINE, analgésicos y/o prednisona a dosis de máximo 5 mg/día), en 99 pacientes con AP activa. Encontraron una diferencia estadísticamente significativa, a favor de la ciclosporina en cuanto al cambio en la puntuación del dolor, la disminución del número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, evaluación global del paciente y del médico, un índice de medida del impacto de la artritis, y un índice funcional para espondilitis. Encontraron una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuestas del ACR 50 y ACR70 entre el grupo de la ciclosporina y el grupo con tratamiento sintomático. Entre los grupos con SLZ y tratamiento sintomático, solo el índice funcional de la espondilitis disminuyó de manera significativa en los tratados con SLZ. El PASI fue más bajo en los pacientes tratados con ciclosporina que en los tratados con SLZ. El efecto adverso más frecuente con ciclosporina fue la insuficiencia renal, que en todos los casos fue reversible y leve.

Fraser *et al.* (Fraser, van Kuijk *et al.* 2005) realizaron un estudio con 72 pacientes con respuesta incompleta al MTX. A un grupo se le añadió ciclosporina al tratamiento y al otro placebo y fueron seguidos durante 12 meses. En el grupo con ciclosporina se observaron mejorías significativas en el número de articulaciones tumefactas y en la PCR (proteína C reactiva) al comparar con los niveles basales. El PASI mejoró en el grupo con ciclosporina comparado con placebo; la sinovitis detectada por ecografía se redujo en un 33% en el grupo con ciclosporina comparado con un 6% en el grupo placebo.

No existe evidencia de que la ciclosporina reduzca el daño radiográfico (Macchioni, Boiardi *et al.* 1998).

1.13.3.4 Leflunomida

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidina administrado por vía oral. Existe un estudio (Kaltwasser, Nash *et al.* 2004) aleatorizado, a doble ciego, en el que

se evalúa la eficacia y la seguridad de la leflunomida en la AP y en la psoriasis. El estudio se llevó a cabo en 119 pacientes con AP activa y psoriasis (al menos el 3% de la piel afecta). Los pacientes recibían 100 mg/día de leflunomida durante 3 días, seguido de 20 mg/día o bien placebo, durante 24 semanas. A las 24 semanas, el 58,9% de los pacientes tratados con leflunomida y el 29,7% de los tratados con placebo fueron clasificados como respondedores al tratamiento mediante el PsARC. También se observaron diferencias, a favor de la leflunomida, en la proporción de pacientes que conseguían el ACR 20, y en el índice PASI y en las evaluaciones de la calidad de vida. La diarrea y el aumento en la ALT ocurrieron en una proporción más alta en el grupo tratado con leflunomida.

1.13.4 Tratamientos anti-TNF- α

Los estudios en la inmunopatogénesis de la psoriasis y de la AP, junto con los avances en biotecnología, han conducido al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

Existen citocinas, en particular el TNF-alfa, que tienen un papel clave en potenciar la respuesta inflamatoria en la psoriasis y en la AP.

Se ha observado un aumento de los niveles del TNF- α en el líquido sinovial, en el tejido sinovial y en la piel de pacientes con psoriasis y AP.

Existen ensayos clínicos con agentes biológicos contra el TNF-alfa que demuestran su eficacia en estas enfermedades. Se describen a continuación.

1.13.4.1 Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal específico para el TNF- α . Existen ensayos clínicos que demuestran la seguridad y eficacia del tratamiento con este fármaco en la psoriasis y en la AP.

En el 2005, se publicó el estudio IMPACT (*infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial*)(Antoni, Kavanaugh *et al.* 2005). Se trata de un ensayo clínico en fase III, con infliximab vs placebo, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, en el que se

evaluaron a 104 pacientes con AP refractarios a tratamiento con al menos un FAME. Los pacientes recibieron 5 mg/Kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14. Después de la semana 16, los pacientes que inicialmente recibían placebo pasaron a recibir infliximab a 5 mg/Kg cada 8 semanas hasta la semana 50; los pacientes con infliximab lo continuaron recibiendo hasta la semana 50.

En cuanto a eficacia, el 65% de los pacientes que recibían infliximab cumplían los criterios de mejoría del ACR 20 en la semana 16 de tratamiento, mientras que sólo los cumplieron el 10% de los pacientes que recibieron placebo.

Además, se observó mejoría en el ACR 50 en el 46% de los pacientes, y en el ACR 70 en el 29% de los pacientes tratados con infliximab. No se observaron mejorías en el ACR 50, ni en el ACR 70, en ninguno de los pacientes en el grupo placebo. En los pacientes con una puntuación de PASI $\geq 2,5$ basalmente, el 68% presentaron una mejoría $\geq 75\%$ en la semana 16, mientras que ningún paciente presentó esta mejoría en el grupo placebo. La mejoría articular y cutánea se mantuvo hasta la semana 50. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Además de la mejoría en la artritis y en la psoriasis, también se observó mejoría en la dactilitis y en la entesitis.

Después de realizar este primer ensayo, se llevó a cabo el estudio IMPACT 2 (Gladman, Antoni *et al.* 2005) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de infliximab en un grupo más numeroso de pacientes (n=200) con AP activa refractaria a FAME. Además de evaluar la mejoría en la artritis y en la psoriasis, también se evaluó la dactilitis, la entesopatía, así como el efecto del tratamiento en la calidad de vida del paciente. En este estudio, de nuevo infliximab mostró mayor eficacia respecto al placebo. En la semana 14, el 58% de los pacientes que recibían infliximab presentaron respuesta ACR 20 frente al 11% en el grupo placebo; 77% de los pacientes con infliximab vs 27% de los pacientes con placebo consiguieron PsARC. Entre el 85% de pacientes con al menos un 3% de área corporal afectada por psoriasis, el 64% de los pacientes con infliximab presentaron una mejoría del 75% en el PASI comparado con un 3% con placebo, en la semana 14. Menos pacientes con infliximab que con placebo, tenían dactilitis (18% vs 30% en la semana 14 y 12% vs 34% en la semana 24) y entesitis activa (22% vs 34% en la semana 14 y 20% vs 37% en la semana 24). Los efectos terapéuticos se mantuvieron

hasta la última semana de observación del estudio y la incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

El estudio se amplió a un año de observación, manteniéndose la eficacia y seguridad de infliximab en este grupo de pacientes (Kavanaugh, Krueger *et al.* 2007). Al cabo de un año, el 58,9% y el 61,4% de los pacientes aleatorizados a infliximab y a placebo/infliximab respectivamente, presentaron respuesta ACR 20; el 50% y 60,3% alcanzaron el PASI 75. El perfil de seguridad en la semana 54 fue similar a la semana 24. Se observó un cáncer de células basales en el grupo placebo y un linfoma Hodgkin estadio I en el grupo de infliximab. En este estudio se permitió una escalada de dosis de hasta 10 mg/Kg en la semana 38 a los pacientes aleatorizados a infliximab que no tuvieron respuesta clínica y en los que hubo una pérdida de la respuesta.

También se ha estudiado la eficacia y la seguridad de infliximab a largo plazo (Antoni, Kavanaugh *et al.* 2008), observándose que en pacientes que continuaron con infliximab se mantiene la mejoría articular y cutánea con el tratamiento al menos hasta 2 años. Además se observó una inhibición de la progresión radiográfica (evaluada en 43 pacientes de los que se disponía radiografía basal y en la semana 48), asegurándose el balance riesgo/beneficio en este grupo de pacientes. Estos estudios se han realizado utilizando infliximab en monoterapia.

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio (RESPOND) en el que se compara la eficacia y seguridad del tratamiento con infliximab, a dosis de 5 mg/Kg, asociado a 15 mg/semana de MTX respecto a MTX en monoterapia (Baranauskaite, Raffayova *et al.* 2012). El estudio se realizó en 115 pacientes con AP activa que no habían recibido tratamiento con MTX previamente. Los pacientes en tratamiento combinado con infliximab y MTX presentaron una mejoría superior respecto al grupo en monoterapia, medida mediante el ACR 20 (86,3% vs 66,7% en el grupo en tratamiento combinado vs monoterapia respectivamente) y el PASI 75 (97,1% vs 54,3%). La PCR, la respuesta al DAS28, la dactilitis, la fatiga y la duración de la rigidez matutina también mejoraron de forma significativa en el grupo que recibía infliximab.

1.13.4.2 Etanercept

Etanercept es un receptor recombinante soluble del TNF- α . Es una proteína de fusión compuesta de dos dominios extracelulares del TNF, ligado a la porción Fc de la IgG1 humana. El mecanismo de acción de etanercept incluye el bloqueo del receptor del TNF- α y de la forma transmembrana del TNF- α .

La eficacia del etanercept en la AP se ha evaluado en un estudio (Mease, Goffe *et al.* 2000) aleatorizado en 60 pacientes con AP activa a los que se les administraba etanercept 25 mg subcutáneo, 2 veces por semana (30 pacientes) frente a placebo (30 pacientes). A las 12 semanas, 26 (87%) pacientes en el grupo tratado con etanercept mejoraron en el índice PsARC, comparado con 7 (23%) en el grupo placebo; 22 pacientes (73%) alcanzaron el ACR20 comparado con 4 (13%) en el grupo placebo; de los pacientes, en los que se pudo evaluar la psoriasis, el 26% de los pacientes consiguió un 75% de mejoría en el PASI comparado con ningún paciente en el grupo placebo. La respuesta a etanercept fue rápida, a las 4 semanas.

En el 2004, se realizó un estudio (Mease, Kivitz *et al.* 2004) aleatorizado a doble ciego en 205 pacientes con AP para evaluar la seguridad y eficacia de etanercept en AP y también su efecto en la progresión radiográfica. Los pacientes recibieron etanercept (n=104) o placebo (n=101), a las mismas dosis que en el estudio descrito previamente, durante 24 semanas, seguido de una extensión abierta del estudio de 48 semanas. Se evaluaron radiografías de las manos y muñecas basalmente, a las 24 semanas y a las 48 semanas. También en este estudio etanercept redujo los síntomas y signos de la AP de manera estadísticamente significativa respecto a placebo (59% de pacientes con etanercept consiguieron el ACR 20 comparado con 15% en el grupo placebo a las 12 semanas mientras que 23% de los pacientes consiguieron el PASI 75 comparado con el 3% en el grupo placebo); esta respuesta se mantuvo después de las 24 y 48 semanas. En aquellos pacientes en tratamiento con placebo, que durante la fase abierta del estudio pasaron a recibir etanercept, se produjo una mejoría similar en los síntomas y signos de la AP a la de los pacientes que recibieron etanercept desde el principio del estudio: la mejoría en los pacientes que recibieron placebo y después etanercept fue de 63% en el ACR20, 80% en el PsARC y del 73% en el PASI 50, similar a los pacientes que recibieron etanercept desde el principio que fue del 64%, 84% y 62%

respectivamente (Mease, Kivitz *et al.* 2006). Se observó una inhibición de la progresión radiográfica en el grupo tratado con etanercept a los 12 meses de tratamiento, de -0,03 unidades, medido mediante el Sharp score modificado total, mientras que hubo un empeoramiento radiológico de +1,00 unidades en el grupo placebo. La inhibición radiológica se mantuvo durante 2 años. En los pacientes que previamente recibían placebo y pasaron a recibir etanercept, la inhibición radiológica empezó una vez los pacientes empezaron a recibir etanercept y fue de -0,22 unidades del primer año al segundo año.

En otro estudio realizado con etanercept, el estudio PRESTA (Sterry, Ortonne *et al.* 2010), se compararon dos dosis diferentes de etanercept para el tratamiento de la psoriasis y la AP. En este estudio, a las 12 semanas, el 46% de los pacientes que recibían la dosis de 50 mg de etanercept 2 veces por semana habían conseguido limpiar o casi limpiar la psoriasis, comparado con el 32% en el grupo tratado con etanercept 50 mg una vez a la semana. También se observó una mayor reducción en el área y en la gravedad de la psoriasis (71% vs 62%). En cambio, un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento alcanzaron el PSARC (77% vs 76%). En este estudio también se observó una reducción del 85% en el número de dedos con dactilitis en pies y manos y una mejoría de la entesitis en uno o más tendones en el 81% de los pacientes tratados con etanercept a las 24 semanas.

1.13.4.3 Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano contra el TNF- α . Existen estudios que demuestran la eficacia y seguridad de adalimumab en la AP.

En un estudio aleatorizado se evaluaron a 313 pacientes con respuesta inadecuada a AINE (Mease, Gladman *et al.* 2005). Los pacientes recibieron adalimumab a dosis de 40 mg cada 15 días o un placebo subcutáneo, durante 24 semanas. En la semana 12, el 58% de los pacientes tratados con adalimumab cumplían criterios de respuesta ACR20 comparado con el 14% en el grupo placebo. Esta respuesta se mantuvo en la semana 24. La media del cambio radiográfico medida por el Sharp score total modificado, en la semana 24, fue de -0,2 en los pacientes que recibían adalimumab y de 1 en aquellos que recibían placebo. En los 69 pacientes en los que se pudo evaluar el PASI, el 59%

cumplía criterios de mejoría PASI 75 a la semana 24 comparado con el 1% en grupo placebo. Las medidas de discapacidad y calidad de vida también mejoraron de manera significativa en el grupo tratado con adalimumab respecto al placebo. El fármaco fue seguro y bien tolerado.

Adalimumab también se ha estudiado en pacientes con AP activa con respuesta inadecuada a FAME (Genovese, Mease *et al.* 2007). También en este caso demostró ser eficaz y seguro. El estudio se realizó en 100 pacientes (51 recibieron adalimumab y 49 placebo), que se siguieron durante 12 semanas, seguido de un período abierto en el que los pacientes que recibían placebo pasaron a recibir adalimumab. A las 12 semanas, el 39% de los pacientes con adalimumab cumplían criterios ACR 20 frente a sólo el 16% en el grupo placebo; la respuesta PsARC la cumplían el 51% de los pacientes con adalimumab y el 24% del grupo placebo. Las medidas de las lesiones cutáneas y discapacidad también fueron mejores en el grupo adalimumab. Los pacientes que pasaron a recibir tratamiento con adalimumab en la fase abierta del estudio consiguieron resultados similares en la semana 24. Los efectos adversos presentaron frecuencias similares durante el tratamiento con placebo (4,1%) y con adalimumab (2%) así como durante la fase abierta con adalimumab (3,1%). No ocurrieron infecciones graves durante el tratamiento con adalimumab.

La eficacia y seguridad de adalimumab también se ha evaluado al cabo de 1 año (48 semanas) y a los 2 años (120 semanas) de tratamiento. Los pacientes que completaron el estudio ADEPT (*Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial*)(Gladman, Mease *et al.* 2007), estudio de 24 semanas de seguimiento de adalimumab frente a placebo, pudieron pasar a una fase abierta del estudio. A las 48 semanas, el 56%, 44% y 30% de los pacientes del estudio ADEPT (n=151) habían cumplido criterios de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 respectivamente. En aquellos pacientes en los que se evaluó el PASI (n=69), el PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100 fueron del 67%, 58%, 46% y del 33% respectivamente. La mejoría en los índices de minusvalía se mantuvieron de la semana 24 a la semana 48 y hubo una inhibición de la progresión radiográfica a las 48 semanas en este grupo de pacientes.

La eficacia clínica y radiográfica de adalimumab demostrada durante el tratamiento a corto plazo, también se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo (120 semanas), y el perfil riesgo-beneficio fue favorable (Mease, Ory *et al.* 2009).

1.13.4.4 Golimumab

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano contra el TNF- α que se une con alta afinidad y especificidad al TNF- α soluble y al de transmembrana.

Existen estudios que demuestran su eficacia y seguridad en el tratamiento de la AP.

El estudio GO-REVEAL es un estudio aleatorizado, en fase III, multicéntrico, a doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes con AP (Kavanaugh, McInnes *et al.* 2009).

Se evaluó a pacientes con AP activa, de los cuales 113 recibieron placebo, 146 recibieron 50 mg de golimumab y 146 recibieron 100 mg de golimumab (cada 4 semanas), a lo largo de 20 semanas. A la semana 14, el 51% de los pacientes en tratamiento con 50 mg de golimumab y el 45% de los tratados con 100 mg de golimumab cumplían criterios de ACR20 comparado con el 9% en el grupo placebo. Del 74% de pacientes que tenían al menos el 3% de superficie cutánea afectada de psoriasis, el 40% de los tratados con 50 mg de golimumab y el 58% de los tratados con 100 mg de golimumab alcanzaron al menos una mejoría del 75% en el PASI comparado con 3% en el grupo placebo. También se observó mejoría en el HAQ, en el SF-36, en el NAPSÍ, en la evaluación global de la onicopatía por parte del médico y en el índice MASES modificado para la AP en comparación con el grupo placebo. Esta eficacia se mantuvo en la semana 24 y el tratamiento fue bien tolerado.

Recientemente se han publicado los datos de seguridad y eficacia a largo plazo, a uno y a dos años, y los resultados en cuanto a progresión radiológica. En el estudio realizado a un año se observó que en los pacientes tratados con golimumab se mantenía la eficacia y seguridad observada a las 24 semanas y había una inhibición de la progresión radiológica. La frecuencia y tipo de efectos adversos fue similar a la descrita en la semana 24 (Kavanaugh, van der Heijde *et al.* 2012).

De la misma manera, a los 2 años de tratamiento con golimumab a dosis de 50 mg y 100 mg se mantuvo la eficacia clínica y radiográfica y la seguridad fue similar a la de otros anti-TNF- α . El aumento de dosis de golimumab de 50 mg a 100 mg no comportó ningún beneficio (Kavanaugh, McInnes *et al.* 2012).

1.13.5 Tratamiento con anti-TNF en pacientes ancianos

Los pacientes ancianos son probablemente el grupo más numeroso en las consultas de reumatología. A pesar de ello, se excluyen con frecuencia de los ensayos clínicos por lo que se tienen pocos datos sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos anti-TNF- α en este grupo de pacientes.

Los pacientes ancianos presentan con mayor frecuencia efectos adversos, probablemente debido a cambios en el metabolismo asociados a la edad y a un mayor número de comorbilidades que requieren tratamiento concomitante, lo que conlleva mayor probabilidad de interacciones medicamentosas.

Existen estudios observacionales que describen la seguridad y eficacia de los tratamientos anti-TNF- α en pacientes ancianos, principalmente en la AR, y también, en menor medida, en pacientes con AP y EA.

Los estudios coinciden en una eficacia similar de los tratamientos anti TNF- α en los pacientes jóvenes y ancianos (Chevillotte-Maillard, Ornetti *et al.* 2005; Dabbous 2006; Mariette 2006; Schiff, Yu *et al.* 2006; Genevay, Finckh *et al.* 2007), matizado por un estudio de Bathon *et al.* (Bathon, Fleischmann *et al.* 2006), en el que los autores concluyen que los ancianos tuvieron respuestas de eficacia menos robustas que los jóvenes, a pesar de que el patrón de respuesta fue similar en ambos grupos de edad y un estudio de Radovits *et al.* (Radovits, Kievit *et al.* 2009) en el que describen mejorías inferiores en la capacidad funcional y en la actividad en los pacientes mayores.

En cuanto a la seguridad, existen resultados discordantes. Globalmente, aunque sin significación estadística, en los estudios incluidos los ancianos muestran una tasa de efectos adversos más alta, salvo en las reacciones locales a la inyección, cefalea, rinitis (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003), reacciones alérgicas (Genevay, Finckh *et al.*

2007) e infecciones respiratorias, que son más frecuentes en jóvenes (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003). Otros estudios describen una tasa más alta de infecciones en ancianos (Chevillotte-Maillard, Ornetti *et al.* 2005), que requirieron hospitalización (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003; Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2006). Por otro lado, también existen estudios que describen tasas de efectos adversos similares en pacientes jóvenes y ancianos (Dabbous 2006; Mariette 2006; Schneeweiss, Setoguchi *et al.* 2007). En un estudio publicado en forma de *abstract* (Massara 2007) que compara a los distintos anti-TNF- α se observaron más efectos adversos en ancianos en los pacientes tratados con infliximab, y adalimumab, y similares en los tratados con etanercept.

En cuanto a las neoplasias, se describen más en ancianos, pero con una frecuencia similar a la esperada por edad (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003; Bathon, Fleischmann *et al.* 2006; Dabbous 2006). No se describen efectos adversos atípicos en pacientes ancianos, ni efectos adversos de intensidad mayor, o no descritos en la población joven.

Se debe tener en cuenta que los estudios publicados para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento anti-TNF- α en pacientes ancianos están realizados de manera retrospectiva usando bases de datos diseñadas para otros estudios, que no fueron concebidos para evaluar de manera específica la seguridad y eficacia del tratamiento anti-TNF- α en ancianos. Esto puede llevar a sesgos en tanto en cuanto los grupos de edad pueden no estar equilibrados en cuanto a número, pero sobre todo en cuanto a otras variables, que pueden no ser dependientes de la edad, pero que interfieran con los resultados de eficacia o seguridad. Idealmente, se debería haber planeado el análisis por subgrupos en la fase de diseño de los ensayos clínicos por este motivo.

En general, los ensayos clínicos suelen incluir pocos pacientes ancianos, por lo que esta población suele estar infrarrepresentada, y se suelen excluir a pacientes con comorbilidades. Esto puede suponer que la población anciana utilizada para el estudio no sea representativa de la población anciana con enfermedades reumáticas (Bathon, Fleischmann *et al.* 2006; Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2006). En este sentido, la población de bases de datos administrativas o de registros es más representativa que la de los meta-análisis de ensayos clínicos, aunque el nivel de evidencia sea menor.

Existe, además, variabilidad en la definición de anciano; en la mayoría de ocasiones se considera anciano al individuo mayor de 65 años. Además, el término “anciano” no es preciso y no tiene en cuenta las diferencias que puede haber entre individuos de más de 65 años, más de 75 años, o más de 80 años, por lo que se requerirían análisis de subgrupos.

En los estudios, el clínico decide qué pacientes son tributarios de tratamiento anti-TNF- α . Esta decisión suele ser tomada con cautela y ello puede constituir un sesgo cuando se analizan los datos, ya que los pacientes mayores tratados podrían pertenecer a un subgrupo de pacientes ancianos con menos factores de riesgo para efectos adversos que la población general de ancianos (Chevillotte-Maillard, Ornetti *et al.* 2005; Genevay, Finckh *et al.* 2007). Además, existen estudios en los que se aprecian peores índices de actividad y peores índices funcionales al inicio del tratamiento en la población mayor respecto a la población joven (Bathon, Fleischmann *et al.* 2006; Schiff, Yu *et al.* 2006; Genevay, Finckh *et al.* 2007). Esto podría traducir una actitud más reacia a instaurar el tratamiento anti-TNF- α en los pacientes mayores, constituyendo también una inequidad.

En conclusión, parece que el tratamiento con anti-TNF- α tiene la misma eficacia, o al menos no menor, en pacientes ancianos que en adultos no ancianos. Los resultados son discordantes en cuanto a seguridad y se fundamentan en estudios observacionales. Esto se puede interpretar como que en condiciones ideales, en las del ensayo clínico, la seguridad parece razonable, pero en condiciones más reales, probablemente la de los registros, la seguridad debe matizarse, más en relación con comorbilidades, que por la edad en sí. La mayor parte de la información disponible es con etanercept, existiendo pocos estudios y de calidad baja en los que se evalúe el balance riesgo beneficio del tratamiento con infliximab y adalimumab en ancianos.

Los estudios sobre eficacia y seguridad de los anti-TNF- α en pacientes ancianos, se describen en la tabla 13.

Tabla 13. Estudios de eficacia y seguridad en tratamientos anti-TNF en ancianos.

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/ Tolerancia
(Filippini, Bazzani <i>et al.</i> 2010) Italia	Registro observacional de pacientes.	N=1114 AR - 311 ≥ 65 años	Anti-TNF	DAS 28 Respuesta EULAR HAQ VSG	Similar en pacientes jóvenes y ancianos.	Tasas de interrupción del tratamiento.	Los pacientes mayores presentaron más efectos adversos.
(Koller, Aletaha <i>et al.</i> 2009) Alemania	Análisis retrospectivo de bases de datos de dos ensayos clínicos	N=1236 - 207 >61 años	Adalimumab o infliximab + MTX vs MTX solo	Índices de actividad compuestos.	Similar en jóvenes y en ancianos.	NE	NE
(Lurati, Marrazza <i>et al.</i> 2010) Italia	Cohorte de pacientes	N=103 AR - 41 ≥ 65 años	Etanercept	NE	NE	Tasas de incidencia de efectos adversos.	Similar en jóvenes y mayores
(Radovits, Kievit <i>et al.</i> 2009) Holanda	Registro de pacientes.	N=730 AR - 196 ≥ 65 años	Anti-TNF	DAS 28 Respuesta EULAR HAQ SF-36	La mejoría en la capacidad funcional y en la actividad de la enfermedad fue inferior en pacientes mayores.	Incidencia de efectos adversos y tasas de interrupción del tratamiento.	Similar en jóvenes y en adultos.

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/ Tolerancia
(Genevay, Finckh <i>et al.</i> 2007) Suiza	Registro de biológicos. Seguimiento de 2 años	N=1.571 AR 344 ≥ 65 años 1.227 < 65 años	Anti- TNF	DAS 28 HAQ Respuesta EULAR RADAI	Eficacia similar en pacientes jóvenes y ancianos, en las variables DAS 28, RADAI, y HAQ (excepto en >75 años, en los que el HAQ empeora y se atribuye a comorbilidad asociada a la edad), y existen diferencias en las respuestas EULAR (que los autores atribuyen a las diferencias basales entre los dos grupos de edad)	Suspensión del tratamiento (acontecimiento adverso o ineficacia)	Tolerancia similar en pacientes jóvenes y ancianos, salvo que los jóvenes suspendían el tratamiento por una reacción alérgica más frecuentemente, de manera estadísticamente significativa. La tasa de suspensión del tratamiento por neoplasia fue mayor en los ancianos, aunque se describen pocos casos de neoplasias.

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/ Tolerancia
(Schneeweiss, Setoguchi <i>et al.</i> 2007) Estados Unidos	Revisión de base de datos administrativa del sistema de salud de Pensilvania. 8 años.	N=15.597 (n=469 tratados con anti TNF alpha) AR, todos ≥ 65 años.	MTX otros DMARD Anti- TNF GC	NE	NE	Infecciones bacterianas graves	El riesgo de infección es similar con metotrexato y anti-TNF y mayor con GC.
(Massara 2007) Italia	Análisis retrospectivo de base de datos de un hospital terciario	AR N=73 >65 años N=236 <65 años	Infliximab Etanercept Adalimumab	NE	NE	Efectos adversos	La tasa de efectos adversos en ancianos fue similar a la de los pacientes jóvenes, en los pacientes tratados con etanercept, y mayor en los grupos tratados con infliximab y adalimumab.

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/Tolerancia
(Schiff, Yu <i>et al.</i> 2006) Estados Unidos	Meta-análisis de 5 EC: ERA, LRA, TEMPO, ERA extensión, LRA extensión (distinto seguimiento)	AR -ERA: 37> o igual a 65 años 170<65 años; -LRA 20> o igual a 65 años; -TEMPO 50> o igual a 65 años, 173<65 años) -ERA extensión: 69>o igual a 65 años, 47<o igual a 65 años LRA extensión: 69>o igual a 65 años, 49<65 años	Etanercept	HAQ-DI EVA DAS 28	Eficacia similar en los pacientes ancianos y en los jóvenes.	NE	NE

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/Tolerancia
(Fleischmann, Baumgartner <i>et al.</i> 2006) Estados Unidos	Meta-análisis de 22 ECs	AR: 2.772 < 65 años 579 > 65 años APs: 251 < 65 años 14 > 65 años EA: 272 < 65 años 4 > 65 años	Etanercept	NE	NE	Efectos adversos Infecciones Infecciones medicamente importantes Enfermedades cardiovasculares Neoplasias Muertes	Los jóvenes tenían tasas más altas de infecciones (sobre todo de vías altas). Los ancianos presentaban mayor número de infecciones que requerían ingreso, pero no de manera estadísticamente significativa. Resto similar entre grupos de edad, o similar a lo esperado en la población general.

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/ Tolerancia
(Bathon, Fleischmann <i>et al.</i> 2006) Estados Unidos	Meta-análisis de 5 EC: ERA, LRA, TEMPO, ERA extensión, LRA extensión	AR -ERA: 69>o igual a 65 años, 355<65 años -LRA 39>o igual a 65 años, 208<65 años -TEMPO 141> o igual a 65 años, 541<65 años -ERA extensión 64> o igual a 65 años, 404<65 años -LRA extensión 93> o igual a 65 años, 488<65 años	Etanercept	HAQ Daño radiológico Criterios ACR	Eficacia similar en los pacientes ancianos y en los jóvenes, en cuanto al HAQ, y la progresión radiológica. La respuesta ACR fueron similares o ligeramente más bajas en el estudio LRA; más bajas en el estudio ERA; y mejores en los ancianos en el grupo en el que combinaban etanercept + MTX, en el estudio TEMPO.	Efectos adversos Infecciones severas Infecciones oportunistas Neoplasia	Las tasas de efectos adversos, infecciones, y neoplasias tienden a ser algo más altas en los ancianos, comparado con los jóvenes, pero el tratamiento con etanercept no aumenta las tasas de efectos adversos, infecciones, o cáncer observados en los estudios controlados.
(Mariette 2006) Francia, España, y Alemania	Multicéntrico (Real Trial)	AR N=1002 <40 años N=4125 40-65 años N=1245 66-75 años N=238 >75 años	Adalimumab	DAS 28 HAQ	Eficacia similar en pacientes jóvenes y ancianos	Efectos adversos	Seguridad similar en pacientes jóvenes y ancianos.

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/ Tolerancia
(Dabbous 2006) Japón	Estudio de investigación postmarketing de infliximab	AR N= 905 <45 años N=1213 45-54 años N=1692 55-64 años N= 1003 65-74 años N=187 >75 años	Infliximab	Escala de 3 ítems	Eficacia similar en jóvenes y en ancianos	TBC Reacciones infusionales	Seguridad similar en jóvenes y en ancianos.
(Chevillotte-Maillard, Ornetti <i>et al.</i> 2005) Francia	Estudio observacional de base de datos de 9 hospitales de Borgoña, a 1 año	60 AR y 23 EA (n=11 ≥ 70 años)	Infliximab	Suspensión por ineficacia	Similar	Reacciones adversas Infecciones graves	Los ancianos presentaron mayor porcentaje de infecciones graves

Autor, procedencia, y año de publicación	Diseño y duración	Pacientes	Intervención	Variables utilizadas para evaluar la eficacia	Eficacia en ancianos comparada con jóvenes	Variables utilizadas para evaluar la seguridad/tolerancia	Seguridad/ Tolerancia
(Fleischmann, Baumgartner <i>et al.</i> 2003) Estados Unidos	Análisis retrospectivo de bases de datos procedentes de 4 estudios aleatorizados controlados a doble ciego, y 5 estudios de extensión	N=1128 (n=931 < 65 años, n= 197 > 65 años)	Etanercept	ACR 20, ACR 50, ACR 70, NAD, NAT	Similar en jóvenes y en ancianos	Efectos adversos	Efectos adversos de frecuencia similar en jóvenes, y ancianos. Las reacciones locales a la inyección, la cefalea, y la rinitis, más frecuentes en jóvenes de manera estadísticamente significativa. Las infecciones graves fueron poco frecuentes pero estadísticamente más frecuentes en ancianos.

NE=No especifica; EC=Ensayo clínico.

2 Hipótesis

1. En los pacientes con AP, la prevalencia de psoriasis moderada-grave es elevada y existen diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes que presentan psoriasis moderada- grave y los que no la presentan.
2. La DMO de los pacientes con AP es similar a la de la población general y la prevalencia de osteoporosis y de fracturas clínicas es baja.
3. La tasa de retención de terapia biológica con anti-TNF en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) afectados de AR y de Spa (AP y EA) es inferior a la de los pacientes jóvenes y las causas de la suspensión del tratamiento, por ineficacia y por efectos adversos, se asocian con variables demográficas y con variables relacionadas con la enfermedad de base.

3 Objetivos

1. Evaluar la prevalencia de psoriasis moderada-severa en los pacientes con AP y analizar si existen diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes que presentan psoriasis moderada-grave y los que no la presentan.
2. Analizar, mediante DXA, el estado de la DMO en los pacientes con AP y compararla con la de la población general así como establecer la prevalencia de osteoporosis y de fracturas clínicas en estos pacientes.
3. Evaluar la tasa de retención de la terapia biológica con anti-TNF en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) afectados de AR y de SpA (AP y EA) e identificar las variables predictivas de suspensión del tratamiento, por ineficacia o por efectos adversos.

4 Trabajos de investigación y resumen de los resultados

4.1 Trabajo 1: *Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. Clin Rheumatol 2012; 31:139-43.*

Objetivo: Evaluar la prevalencia de psoriasis moderada-severa en los pacientes con AP y analizar si existen diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes que presentan psoriasis moderada-grave y los que no la presentan.

Base de datos: *Science Citation Index*

Factor de Impacto (2012): 2,037

*Relationship between psoriatic arthritis
and moderate–severe psoriasis: analysis
of a series of 166 psoriatic arthritis
patients selected from a hospital
population*

*Noemi Busquets-Pérez, Jesus Rodriguez-
Moreno, Carmen Gómez-Vaquero & Joan
M. Nolla-Solé*

Clinical Rheumatology
Journal of the International
League of Associations for
Rheumatology

ISSN 0770-3198

Clin Rheumatol
DOI 10.1007/
s10067-011-1787-1



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Clinical Rheumatology. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your work, please use the accepted author's version for posting to your own website or your institution's repository. You may further deposit the accepted author's version on a funder's repository at a funder's request, provided it is not made publicly available until 12 months after publication.

Relationship between psoriatic arthritis and moderate–severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population

Noemi Busquets-Pérez · Jesus Rodriguez-Moreno ·
Carmen Gómez-Vaquero · Joan M. Nolla-Solé

Received: 8 March 2011 / Revised: 3 May 2011 / Accepted: 27 May 2011
© Clinical Rheumatology 2011

Abstract The aim of the study was to assess the prevalence of moderate to severe psoriasis (MS-P) in patients with psoriatic arthritis (PsA) and the relationship between MS-P and other variables related to arthritis. One hundred sixty-six consecutive patients with PsA periodically monitored at a university hospital's PsA unit in northeastern Spain were included in the study. Patients with psoriasis were classified as having MS-P when systemic treatment for skin was required. Clinical criteria for treatment indication was BSA >10 and/or PASI >14 and/or psoriasis affecting a very sensitive area of the body. Demographic and clinical data related to arthritis were assessed, including PsA pattern, age of onset of psoriasis and arthritis, disease activity index, and treatment required over the course of the disease. Moderate–severe psoriasis were more prevalent in women ($p=0.027$). One hundred nine patients (65.7%) had psoriatic nail disease, and MS-P was more frequent in these patients (40 (77%) vs. 69 (61%), $p=0.028$). Patients with spondyloarthropathy were significantly associated with

MS-P (7 (16%) vs. 3 (3%), $p=0.014$). No statistical association was observed between severe psoriasis and the age of onset of psoriasis or arthritis, involvement of distal interphalangeal joints, laboratory findings (HLA B27, RF), functional class, or disease activity indices. We report a high prevalence of severe psoriasis among patients with psoriatic arthritis, higher in women and patients with psoriatic nail disease and axial spondyloarthropathy.

Keywords Arthritis · Prevalence · Psoriatic arthritis · Severe psoriasis

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic, seronegative inflammatory arthritis associated with psoriasis. Clinical manifestations are diverse and include dactylitis, enthesitis, monoarthritis, oligoarthritis, symmetric polyarthritis, distal interphalangeal joint predominant arthritis, sacroiliitis, spondylitis, and arthritis mutilans. In many cases, symptoms present as a combination of more than one manifestation.

Moreover, no relationship has been established between psoriasis and arthritis severity in patients with PsA. The majority of PsA patients manifest psoriasis during the course of arthritis, but the frequency of PsA among patients with psoriasis varies between 5% and over 40% [1]. Psoriasis usually presents before arthritis in patients with PsA, but arthritis could precede the skin disease, and reports have been published of patients with features of PsA but not psoriasis. Psoriasis is suggested to be more severe in patients with PsA [2, 3], although patients with very mild, often unrecognized psoriasis sometimes present symptoms of classical PsA. Unfortunately, with the current knowledge of

N. Busquets-Pérez (✉)

Department of Rheumatology, Hospital general de Granollers,
Avda Francesc Ribes,
08400 Granollers, Spain
e-mail: noemibp76@hotmail.com

J. Rodriguez-Moreno · C. Gómez-Vaquero · J. M. Nolla-Solé
Department of Rheumatology, Hospital universitario de Bellvitge,
Feixa Llarga s/n,
08907 Hospitalet de Llobregat, Spain

J. Rodriguez-Moreno
e-mail: jesus.rodriguez@bellvitgehospital.cat

C. Gómez-Vaquero
e-mail: carmen.gomez@bellvitgehospital.cat

J. M. Nolla-Solé
e-mail: jm.nolla@bellvitgehospital.cat

the disease, a parallel or independent course could not be established for psoriasis and arthritis, this makes it impossible to describe factors to predict the course of the arthritis according to severity of psoriasis or to know if some clinical features of arthritis can predict severity of psoriasis.

The objectives of this study were to assess whether the clinical features of patients with PsA and psoriasis determine a relationship with arthritis variables and to study the prevalence of moderate to severe psoriasis in our cohort.

Patients and methods

Study design

The study was designed as a cross-sectional study of a cohort. Patients with a confirmed diagnosis of PsA attending the Department of Rheumatology were referred to the Psoriatic Arthritis Unit at a university hospital in northeastern Spain and included in a cohort to be monitored prospectively by the same rheumatologist every 3 to 6 months using a standardized protocol. Patients were under treatment (traditional and/or biological) according to rheumatologist and dermatologist criteria and local guides.

PsA diagnosis was based on CASPAR criteria [4], and the diagnosis of psoriasis was always subsequently confirmed by a dermatologist. Patients with evidence of another systemic rheumatologic disorder were excluded from the study.

The degree of activity was assessed in patients with peripheral arthritis using the Disease Activity Score 28 (DAS 28) [5] which is an index encompassing a 28-joint count for tenderness and a 28-joint count for swelling, as well as the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the patient's overall assessment of well-being on an analog pain scale. In patients with axial involvement, activity was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [6] which is a questionnaire of six items related to pain and stiffness.

Functional disability was assessed by the modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) [7] and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [8] in peripheral and axial patterns, respectively.

In clinical practice, dermatologists usually define psoriasis severity using either the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) [9] or the percentage of affected body surface area (BSA). Although these criteria are essential for the correct assessment of treatment response in clinical trials, in many cases an objective assessment of skin involvement alone is inadequate to define disease severity from the point of view of the patient's requirements. Patients could require systemic treatment even if

the impact were lower than that needed to be considered significant with those criteria. For example, patients with less than 10% affected BSA, but with psoriasis in areas that are difficult to treat topically or associated with high functional impairment, as in the face, genitalia, hands or feet, nails, scalp or intertriginous areas; or certain forms of psoriasis (erythrodermic, pustular, or guttate). In addition, severity of the cutaneous disease may vary in a short period of time both spontaneously and due to treatment. For this reason, assessment of PASI or BSA at a single moment might not reflect global severity of the psoriasis in patients.

Therefore, to define moderate–severe psoriasis, we used the guidelines of the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology [10]. Consensus guidelines have reached a more accurate definition of MS-P, defining moderate to severe psoriasis (MS-P) as being when systemic treatment with, for example, methotrexate, cyclosporine, retinoids, PUVA (psoralen+UVA treatment), or biological therapy is required.

On these terms, the clinical criteria established by the dermatology department to indicate systemic treatment were a BSA >10% and/or PASI >14 and/or psoriasis involving a very sensitive area of the body.

Data collected in the protocol include (a) demographic details (age and sex), (b) date of diagnosis of psoriasis and arthritis, (c) duration of skin and joint lesions, (d) clinical pattern of PsA, (e) presence of nail psoriasis at any time during the disease, (f) skin location of psoriasis during the disease, (g) dactylitis at any time during the disease, (h) hospitalization due to psoriasis or arthritis, (i) previous and current treatments for arthritis and psoriasis (including topical therapy, phototherapy and systemic therapy), (j) concomitant diseases, and (k) activity indices for arthritis.

Statistical analysis

The percentage of moderate–severe psoriasis in the cohort of patients with PsA was calculated in order to describe the prevalence of the syndrome.

Demographic and other characteristics of the study population were tabulated as means and standard deviations (SD) when data presented normal distribution and median and range when D'Agostino's test for normality suggested no normal distribution ($p < 0.05$). The chi-square test was used to compare proportions across groups; analysis of variance and Wilcoxon test were used to compare the means and medians of continuous variables across groups for normal and no normal distributions, respectively. Correlations between continuous variables were assessed using the Pearson correlation test. Significance level was set at 0.05.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients

Parameter	Patients with PsA overall	Patients without severe psoriasis	Patients with moderate to severe psoriasis	<i>p</i> value
<i>n</i> (%)	166 (100)	114 (68.7)	52 (31.3)	
Age (years), mean ± SD	56.5±13.7	56.8±13.5	55.9±14.5	NS
Gender, <i>n</i> (%)				
Male, <i>n</i> (%)	79 (48)	60 (53)	19 (37)	0.0278
Female, <i>n</i> (%)	87 (52)	54 (47)	33 (63)	
Age at first diagnosis of psoriasis (years) ^a , median (range)	33 (2–64)	35 (8–62)	30.5 (2–64)	NS
Duration of skin lesions (days), mean ± SD	24.2 ±12.5	23.9±12.7	24.8±12.3	NS
Age at first diagnosis of arthritis (years), mean ± SD	39.6±13.7	39.8±13.8	39.1±13.6	NS
Duration of arthritis (days) ^a , median (range)	16 (1–51)	15 (4–29)	16 (1–51)	NS
Psoriasis onset before arthritis, <i>n</i> (%)	108 (65)	72 (66)	36 (70)	NS
Arthritis onset before psoriasis, <i>n</i> (%)	23 (14)	17 (16)	6 (12)	NS
Simultaneous onset of psoriasis and arthritis (%)	29 (18)	20 (18)	9 (18)	NS
Nail psoriasis, <i>n</i> (%)	109(66)	69 (61)	40 (77)	0.0391
Dactylitis, <i>n</i> (%)	31(19)	24 (21)	7 (14)	NS
HLA B27, <i>n</i> (%)	15 (9)	12 (11)	3 (6)	NS
Number of tender joints ^a , median (range)	2 (0–6)	2 (0–6)	2 (0–6)	NS
Number of swollen joints ^a , median (range)	0 (0–11)	0 (0–5)	0 (0–4)	NS
DAS 28, mean ± SD	3.98±1.37	4.17±1.22	3.92±1.42	NS
HAQ ^a , median (range)	0.63 (0–2.5)	0.88 (0–2.5)	0.63 (0–2.5)	NS
Number of DMARD ^a , median (range)	1 (0–5)	1 (0–4)	1 (0–5)	NS
Biological therapy, <i>n</i> (%)	38 (23%)	21(18%)	17 (33%)	0.0424

NS no significance

^aNonnormal distribution

Results

Baseline characteristics

Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the 166 patients included in the study. The prevalence of MS-P was 31.3% (52 patients out of 166). The mean age of the patients included in the study was 56.5 years, and no differences were found with the MS-P group. Distribution by sex in patients included in the study was similar for men and women, 48% and 52%, respectively. However, more women were classified in MS-P group of patients (63% of women vs. 37% of men). Differences between MS-P and non-MS-P in sex distribution were statistically significant ($p=0.0278$).

When the first diagnosis was evaluated, psoriasis or/and arthritis, the diagnosis of psoriasis was made more frequently before the diagnosis of arthritis, 108 (65%) vs. 23 (14%). Mean age for diagnosis of psoriasis was 33 years old, while diagnosis of arthritis was made later, at 39.6 years old of mean. Simultaneous onset of psoriasis and arthritis was diagnosed in 29 patients (18%). No differences were found between MS-P and non-MS-P groups in terms of the first diagnosis.

Nail psoriasis was diagnosed in 66% of patients and dactylitis in 19%. No differences were found between MS-

P and non-MS-P in dactylitis, but statistically significant differences were found in nail psoriasis with higher percentages found in patients with MS-P ($p=0.0391$).

No differences were found in human leukocyte antigen (HLA) B27, number of tender joints (mean 4.56), DAS 28, HAQ, and DMARD.

Among the patients requiring systemic treatment, 153 required classical DMARD and 38 (22.9%) underwent biological therapy, 21 (12.6%) of them because of arthritis activity, 14 (8.4%) for psoriasis activity; 3 (1.8%) patients underwent biological therapy due to activity in both psoriasis and arthritis. Biological therapy was more frequent in MS-P ($p=0.0424$).

Severe psoriasis did not correlate with the age of onset of psoriasis, duration of skin lesions, age of onset of arthritis, duration of arthritis, disease activity indices, or functional indices.

Distribution of clinical patterns in psoriatic arthritis patients with and without moderate–severe psoriasis

Table 2 shows clinical pattern distribution. When clinical pattern was assessed, polyarthritis was seen to be the most common clinical pattern appearing in 52% of the patients

Table 2 Manifestation pattern, *n* (%)

Manifestation pattern	Patients with PsA overall	Patients without severe psoriasis	Patients with moderate to severe psoriasis	<i>p</i> value
Polyarthritis	87 (52)	56 (49)	31 (60)	NS
Asymmetric oligoarthritis	68 (41)	51 (48)	17 (35)	NS
DIP joint involvement	58 (35)	37 (33)	21 (40)	NS
Spondyloarthritis	10 (6)	3 (3)	7 (16)	0.0065
Arthritis mutilans	10 (6)	5 (4)	5 (10)	NS

NS no significance

with PsA, followed by asymmetrical oligoarthritis (41% of the cases) and DIP joint involvement in 35% of patients. A few cases of spondyloarthritis (6%) and arthritis mutilans (6%) were reported.

No differences were found in clinical pattern distribution between MS-P and non-MS-P, except in spondyloarthritis, with an increase in the cases of spondyloarthritis in MS-P ($p=0.0065$).

The clinical patterns of arthritis overlapped, i.e., patients were frequently found to have more than one pattern. Also, there were patients with asymmetrical oligoarthritis at the beginning of the disease who tended to polyarticular forms within years of disease.

Discussion

Despite the fact that the connection between psoriasis and arthritis was proposed a long time ago, the exact relationship between both is not well established, and there is scant information about the association between psoriasis and arthritis activities.

A previous study assessing psoriasis activity in patients with psoriasis and with PsA admitted to hospital obtained a higher disease activity for psoriasis in patients with PsA [3]. Similarly, a study conducted by Gelfand et al. [11] assessing the prevalence of PsA in the US population found that the prevalence of PsA among patients with psoriasis increased significantly depending on the body surface area involved. Other studies [12, 13] have also suggested that the prevalence of PsA increases with the extension of the skin involved with psoriasis. Moreover, Leczinsky et al. observed a 20% frequency of arthritis among those with severe psoriasis, in contrast to a 2% frequency among those with mild skin disease [14]. However, other authors have shown that most patients with PsA have mild skin disease and that baseline relationships between both conditions tend to be weak [15].

In this article, we report the findings obtained in a large cohort of patients with PsA referred to a university hospital. As expected, our results showed a high prevalence of MS-P in patients with psoriatic arthritis. Patients with MS-P were more frequently female ($p=0.0278$).

Another finding of our study was that psoriatic nail disease was more frequently described in patients with severe psoriasis. Nail disease is known to occur frequently in patients with PsA [16], and PsA is associated with higher rates of nail disease than psoriasis alone [12]. Williamson et al. [17] found severe nail disease associated with severe skin disease by measuring the severity using specific activity indices as well as by the number of psoriasis treatments and hospital admissions for psoriasis. They also found that patients with DIP joint disease had more severe nail disease. A relationship has been established between DIP joint and nail disease [15, 18]. Moreover, recent studies support the hypothesis of a sequential involvement of the nail and the distal phalanx first, and subsequently the adjacent DIP joint, considering the involvement of DIP joint secondary to that of the distal phalanx [19]. We did not find an association between severe psoriasis and any clinical pattern for joints apart from axial involvement. On this point, Barraclough et al. [20] studied patients with psoriatic spondyloarthropathy and also found patients with sacroiliitis tended to have more severe psoriasis. Nevertheless, larger studies are required since the number of patients with axial involvement included in our study was small.

One limitation of our study was that patients were selected from a hospital population that might differ from the general population. Reich et al. [3] showed that there was a high prevalence of undiagnosed cases of active PsA among the patients with psoriasis they studied. Therefore, patients monitored at the rheumatology department of a university hospital may be a sub-group of patients with more aggressive forms of arthritis than those going undiagnosed, as our group has previously reported [21].

Another limitation of the study was the difficulty to assess time-dependent events such as an activity index in a cross-sectional study. Nearly one quarter of our patients (22.9%) were under biological treatment at the moment of the study, but only in three of them (1.8%) were the indication of such therapy due to a high degree of activity of arthritis and skin disease.

In conclusion, in our study, patients with PsA have a high prevalence of moderate–severe psoriasis, especially among women. More nail psoriasis, number of swollen

joints, biological therapy, and spondyloarthritis were found in the MS-P group. Rheumatologists in some occasions minimize or underestimate severity of cutaneous disease, while for patients, it may be attached to a severe psychological impact. Moreover, not all rheumatologists are used to PASI and BSA tools for cutaneous disease evaluation, and for this reason, a close cooperation with dermatologist is recommended for a proper assessment of psoriatic arthritis and significant cutaneous disease.

Disclosures None

References

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2):ii14–ii17
- Little H, Harvie JN, Lester RS (1975) Psoriatic arthritis in severe psoriasis. *Can Med Assoc J* 112:317–319
- Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M (2009) Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 160:1040–1047
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Marchesoni P, Mielants H, CASPARStudy Group (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54(8):2665–2673
- Prevo ML, 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL (1995) 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* 38:44–48
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21:2286–2291
- Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT (1995) A modified version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 13:439–443
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P et al (1994) A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 21:2281–2285
- Fredriksson T, Pettersson U (1978) Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157:238–244
- Puig L, Carrascosa JM, Dauden E, Sanchez-Carazo JL, Ferrandiz C, Sanchez-Regana M et al (2009) Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate-to-severe psoriasis with biologic agents. *Actas Dermosifiliogr* 100:386–413
- Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T et al (2005) Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 53:573
- Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A et al (1984) Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 23:246–250
- Stern RS (1985) The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 12:315–320
- Leczinsky CG (1948) The incidence of arthropathy in a 10 year series of psoriasis cases. *Acta Derm Venereol* 28:483–487
- Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO (1999) Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 26:1752–1756
- Wright V, Roberts MC, Hill AG (1979) Dermatological manifestations in psoriatic arthritis: a follow-up study. *Acta Derm Venereol* 59:235–240
- Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP (2004) Extended report: nail disease in psoriatic arthritis—clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 43:790–794
- Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ (1994) Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 33:834–839
- Scarpa R, Soscia E, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Del Puente A et al (2006) Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 33:1315–1319
- Barracough D, Russell AS, Percy JS (1977) Psoriatic spondylitis: a clinical, radiological, and scintiscan survey. *J Rheumatol* 4:282–287
- Reina SD, del Blanco J, Bonet M, Castano C, Clavaguera T, Mateo L et al (2007) Functional impairment in psoriatic arthritis. Multicentric study of 343 patients. *Med Clin (Barc)* 129:201–204

4.1.1 Resumen de los resultados

- Se incluyeron en el estudio 166 pacientes (87 mujeres y 79 varones) con una edad media de 56,5 años.
- En la globalidad de la cohorte, la prevalencia de psoriasis moderada-grave fue del 31,3%. Las mujeres presentaron con mayor frecuencia que los hombres una psoriasis moderada-grave (63% vs 37%; $p = 0,0278$).
- En la mayoría de los casos (65%) el diagnóstico de psoriasis se realizó con anterioridad al diagnóstico de la artritis. La edad media en el momento del diagnóstico de la psoriasis fue de 33 años y la edad media en el momento del diagnóstico de la artritis fue de 39,6 años.
- Al comparar a los pacientes que presentaban psoriasis moderada-grave y los que no la presentaban, no se observaron diferencias en cuanto a la secuencia del diagnóstico de la afección cutánea y articular, ni en cuanto a la edad media que presentaban los enfermos en el momento en que se diagnosticó el compromiso cutáneo y el articular.
- El 66% de los pacientes presentaban onicopatía psoriásica y el 19% dactilitis.
- La frecuencia de onicopatía psoriásica fue significativamente superior en los pacientes con psoriasis moderada-grave (77% vs 61%; $p=0,0391$). No se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de dactilitis.
- No se observaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia del HLA-B27, el número de articulaciones dolorosas, DAS 28, HAQ y número de FAME, en los pacientes que presentaban o no una psoriasis moderada-grave.
- El 92,1% de los pacientes recibían tratamiento con FAME y el 22,9% terapia biológica. La administración de terapia biológica fue más frecuente en los pacientes afectados de una psoriasis moderada-grave (33% vs 18%; $p=0,0424$).

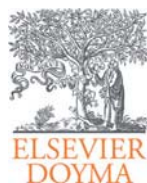
- La presencia de psoriasis moderada-grave no se correlacionó con la edad de inicio de la psoriasis, la duración de las lesiones cutáneas, la edad de inicio o la duración de la artritis, ni con los índices funcionales o de actividad.
- La poliartritis fue el patrón de afección articular más frecuente (52%), seguido de la oligoartritis asimétrica (41%) y del compromiso de las IFD (35%). La espondiloartritis y la artritis mutilante se observó en un 6% de los casos.
- Al comparar a los pacientes que presentaban psoriasis moderada-grave con los que no la presentaban, no se observaron diferencias en cuanto al patrón de afección articular excepto en las espondiloartritis. Estas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con psoriasis moderada-grave (16% vs 3%; $p= 0,0065$)

4.2. Trabajo 2: Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. *Reumatol Clin* 2014; 10: 89-93.

Objetivo: Analizar, mediante DXA, el estado de la DMO en los pacientes con AP y compararla con la de la población general así como establecer la prevalencia de osteoporosis y de fracturas clínicas en estos pacientes.

Base de datos: index medicus/MEDLINE

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.07.006>



Original article

Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital

Noemi Busquets^a, Carmen Gómez Vaquero^b, Jesús Rodríguez Moreno^b, Daniel Roig Vilaseca^c, Javier Narvâez^b, Loreto Carmona^{d,e}, Joan M. Nolla^{b,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, Spain

^b Servicio de Reumatología, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c Servicio de Reumatología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, Spain

^d Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, Spain

^e Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 March 2013

Accepted 8 July 2013

Available online 19 September 2013

Keywords:

Psoriatic arthritis
Bone mineral density
Bone densitometry
Osteoporosis
Fractures

ABSTRACT

Objective: To assess the bone mineral density (BMD) and the frequency of osteoporosis and clinical fractures in a large group of Spanish patients with psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods: BMD was determined by DXA in all the patients who were willing to participate and had peripheral PsA regularly evaluated in a tertiary university hospital. All patients underwent a physical examination and general laboratory analysis. We gathered demographic and clinical variables related with BMD and risk of fractures. We also recorded the history of clinical low impact fractures. The population of reference to calculate T-score and Z-score came from a Spanish database.

Results: One hundred and fifty-five patients were included (64 postmenopausal women, 26 premenopausal women and 65 men). The clinical forms of PsA were: 46% oligoarticular and 54% polyarticular. Mean disease duration was 13.7 ± 9.4 years and mean ESR was 21.8 ± 13.9 mm/h; 66% of patients had received glucocorticoid treatment.

We found no differences in BMD status between the patients and the Spanish general population, neither in the whole series nor in each defined subgroup. Frequency of osteoporosis was 16%; it was higher in postmenopausal women (28%) than in men (9%) or premenopausal women (4%). Frequency of clinical fractures was 13%; it accounted specially in postmenopausal women.

Conclusions: The magnitude of the problem of osteoporosis in PsA seems to be mild.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Estado de la densidad mineral ósea y frecuencia de osteoporosis y de fracturas clínicas en 155 pacientes con artritis psoriásica evaluados en un hospital universitario

RESUMEN

Objetivo: Analizar el estado de la densidad mineral ósea (DMO) así como la frecuencia de osteoporosis y de fracturas clínicas en una serie de pacientes con artritis psoriásica (APS).

Pacientes y Método: Se determinó la DMO, mediante DXA, en todos los pacientes con APS periférica, evaluados de forma periódica en un hospital universitario, que aceptaron participar en el estudio. Se les practicó una exploración física y un estudio analítico y se recabó información acerca de variables clínicas relacionadas con la DMO y con el riesgo de fractura. Asimismo, se analizó si existía el antecedente de haber presentado una fractura de bajo impacto. El cálculo del T-score y del Z-score se realizó a partir de una base de datos de población española.

Resultados: Se incluyeron 155 pacientes (64 mujeres posmenopáusicas, 26 mujeres premenopáusicas y 65 varones). En el 46% de los casos la APS adoptó un patrón oligoarticular y en el 54% poliarticular. La duración media de la enfermedad fue 13.7 ± 9.4 años, el valor medio de la VSG fue de 21.8 ± 13.9 mm/h; el 66% de los pacientes habían recibido tratamiento con glucocorticoides.

Palabras clave:

Artritis psoriásica
Densidad mineral ósea
Densitometría ósea
Osteoporosis
Fracturas

* Corresponding author.

E-mail address: jm.nolla@bellvitgehospital.cat (J.M. Nolla).

No se observaron diferencias entre la DMO de los pacientes y la de la población general, ni en la globalidad de la serie, ni en ninguno de los tres grupos. La frecuencia global de osteoporosis se situó en el 16%; fue más alta en las mujeres posmenopáusicas (28%) que en los varones (9%) y que en las mujeres premenopáusicas (4%). La frecuencia de fracturas clínicas fue del 13%; acontecieron fundamentalmente en las mujeres posmenopáusicas.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic inflammation, including autoimmune disease, is a strong trigger for the development of osteoporosis¹.

Rheumatoid arthritis (RA) is the paradigm of chronic inflammatory diseases that are frequently accompanied by bone loss. It has been long recognized that osteoporosis is a relevant co-morbid condition in both female² and male³ patients with RA. Disease activity, decreased functional capacity, and corticosteroid use have been identified as the most important causative factors.⁴

Psoriasis⁵ and psoriatic arthritis (PsA)^{6,7} are chronic, immunomediated inflammatory diseases characterized by abnormal expressions of keratinocytes, as well as proliferation and neovascularization of the synovial.

Although patients with PsA seem to have local and systemic osteoporosis,⁸ little is known concerning the actual degree of bone loss. Nowadays, certain issues, specially related to the magnitude of the problem in practice, remain to be clarified.⁹

We report a cross-sectional study that used dual X-ray absorptiometry (DXA) to evaluate BMD at the lumbar spine and the hip and the frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 Spanish patients with peripheral PsA.

Patients and methods

Study setting

The study was performed at the Rheumatology Department of the Hospital Universitari de Bellvitge. Our department has developed a standardized protocol to collect information on PsA patients. Collected data include medical history, physical, laboratory and imaging study findings, and management.

Patients

We considered for the current study all PsA patients who had been attended within one-year period ($n=202$) in our outpatient clinics.

We excluded patients who met any of the following criteria: (a) disease duration <1 year ($n=12$), (b) evidence of ankylosing spondylitis (psoriatic spondyloarthropathy) ($n=18$) and (c) current clinical remission, defined as the absence of articular signs and symptoms for the last 6 months ($n=14$). Patients with axial involvement were excluded in order to avoid interferences in BMD measurement due to syndesmophytes.

One hundred and fifty-eight patients were invited to participate in the study; 155 gave their informed consent. All patients fulfilled the diagnostic criteria for PsA defined by the Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) study.¹⁰ None had received hormone replacement therapy or any drug for osteoporosis treatment other than calcium or vitamin D.

Outcome measure

A full medical history was obtained and a complete physical examination was undergone. The following data were recorded: (1) gender, (2) menopausal status, (3) age, (4) body mass index (BMI), (5) duration of PsA, (6) type of PsA: oligoarticular (one to four swollen joints) or polyarticular (five or more swollen joints),

(7) cutaneous involvement, (8) onychopathy, (9) uveitis, (10) glucocorticoid treatment, (11) disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) use, (12) biological therapy use, (13) erythrocyte sedimentation rate evaluated by the Westergren method (the value of the last routine determination was considered), (14) functional status; it was measured by the modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ), and (15) personal history of low impact fractures. All patients were referred to the Bone Densitometry Unit of our department. BMD (g/cm^2) was measured at the lumbar spine (L2–L4) and the hip by DXA (Hologic QDR 4500, Hologic Inc., Waltham, MA). The T-score (comparison with normal subjects of the same sex with peak bone mass) and the Z-score (comparison with age and sex matched normal controls) were established by comparison with data from the study of BMD at the lumbar spine and femoral neck in a Spanish population performed by the Multicentre Research Project on Osteoporosis (MRPO).¹¹

Osteopenia (T-score between -1.0 and -2.5) and osteoporosis (T-score below -2.5) were defined according to the criteria of the World Health Organization.¹² Additionally, according to the International Society of Clinical Densitometry,¹³ in premenopausal women and in male younger than 50 years, we calculated the percentage of patients that presented a BMD below the expected range for age (Z-score of -2 or lower).

In 2 patients with bilateral hip prosthesis, only lumbar BMD was available. In other 2 patients, lumbar BMD was not determined because of the antecedent of instrumented surgery of the spine.

Statistical analysis

The study variables were tabulated as means and standard deviations (SD), or proportions as applicable. Confidence interval (CI) was used to assess the difference between the mean Z-score at each site and the general population. Differences between groups of patients were assessed by ANOVA and chi squared tests. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the patients included in the study.

Table 2 shows the densitometric status of the patients included in the study.

Table 3 shows the frequency of osteoporosis according to the WHO criteria in the whole series and in each defined subgroup.

In premenopausal women, the frequency of patients, that presented, in at least one of the evaluated sites, a BMD below the expected range for age was 15% (4/26); in males younger than 50, it was 19% (4/21).

Fifty-nine (38%) patients had a normal BMD (T-score ≥ -1 SD) both in the lumbar spine and hip (femoral neck and total hip). Patients with a normal BMD were younger (52.05 ± 11.92 vs 57.59 ± 14.07 years, $p < 0.05$), had a shorter duration of PsA (11.00 ± 7.39 vs 15.33 ± 10.11 years, $p < 0.01$), had a higher BMI (28.69 ± 5.19 vs 26.28 ± 4.43 , $p < 0.01$) and presented a better HAQ (0.51 ± 0.46 vs 0.78 ± 0.67 , $p < 0.01$).

No differences were found in BMD between patients with oligoarticular and polyarticular involvement.

Table 1
Demographic and clinical characteristics of patients.

	Overall series (n = 155)	Premenopausal women (n = 26)	Postmenopausal women (n = 64)	Male (n = 65)
Age, years	55.51 ± 13.53	39.35 ± 6.74	62.63 ± 8.03	55.06 ± 14.18
Body mass index, kg/m ²	27.20 ± 4.86	25.67 ± 6.12	28.25 ± 5.02	26.88 ± 3.92
PsA duration, years	13.65 ± 9.37	9.12 ± 6.95	15.60 ± 8.57	13.57 ± 10.41
Type of PsA				
• Oligoarticular	71 (46%)	15 (58%)	32 (50%)	24 (37%)
• Polyarticular	84 (54%)	11 (42%)	32 (50%)	41 (63%)
Cutaneous involvement	148 (96%)	25 (96%)	62 (97%)	61 (94%)
Onychophathy	91 (59%)	13 (50%)	35 (55%)	43 (66%)
Uveitis	3 (2%)	–	2 (3%)	1 (2%)
Glucocorticoids				
• Ever users	102 (66%)	13 (50%)	45 (70%)	44 (68%)
• Cumulative dose, g	3.21 ± 5.89	1.31 ± 3.50	3.56 ± 6.03	3.64 ± 6.45
DMARD				
Ever users	131 (85%)	21 (81%)	63 (83%)	57 (88%)
Biological therapy				
Ever users	23 (15%)	6 (23%)	9 (14%)	8 (12%)
ESR, mm/h	21.84 ± 13.85	21.40 ± 12.72	25.37 ± 15.04	18.31 ± 12.26
HAQ	0.68 ± 0.61	0.50 ± 0.46	0.99 ± 0.68	0.44 ± 0.44

PsA: psoriatic arthritis; DMARD: disease modifying anti-rheumatic drugs; ESR: erythrocyte sedimentation rate; HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Table 2
Densitometric status of the patients.

	Lumbar spine	Femoral neck	Total hip
Overall series (n = 155)			
BMD, g/cm ²	0.964 ± 0.135	0.766 ± 0.128	0.901 ± 0.151
T-score (95% CI)	–0.63 ± 1.24 (–3.6 to 2.8)	–0.80 ± 1.13 (–3.5 to 3.1)	–0.92 ± 1.16 (–3.2 to 2.9)
Z-score (95% CI)	0.1 ± 0.97 (–2.1 to 3.0)	–0.01 ± 1.11 (–2.2 to 3.9)	–0.07 ± 1.17 (–2.7 to 3.6)
Female (n = 90)			
BMD, g/cm ²	0.945 ± 0.141	0.743 ± 0.128	0.860 ± 0.147
T-score (95% CI)	–0.87 ± 1.36 (–1.2 to –0.6)	–0.79 ± 1.25 (–1.1 to –0.5)	–0.97 ± 1.24 (–1.2 to –0.7)
Z-score (95% CI)	0.20 ± 1.04 (–0.1 to 0.4)	–0.10 ± 1.15 (–0.2 to 0.3)	–0.56 ± 1.20 (–0.3 to 0.2)
Premenopausal women (n = 26)			
BMD, g/cm ²	1.033 ± 0.108	0.807 ± 0.103	0.906 ± 0.134
T-score (95% CI)	–0.02 ± 1.03 (–0.44 to 0.40)	–0.17 ± 1.03 (–0.5 to 0.24)	–0.60 ± 1.15 (–1.06 to –0.13)
Z-score (95% CI)	0.07 ± 1.01 (–0.33 to 0.48)	–0.10 ± 1.01 (–0.51 to 0.31)	–0.40 ± 1.19 (–0.88 to 0.08)
Postmenopausal women (n = 64)			
BMD, g/cm ²	0.909 ± 0.138	0.717 ± 0.128	0.840 ± 0.149
T-score (95% CI)	–1.22 ± 1.33 (–1.56 to –0.89)	–1.04 ± 1.24 (–1.36 to 0.73)	–1.12 ± 1.25 (–1.44 to –0.81)
Z-score (95% CI)	0.26 ± 1.06 (–0.01 to 0.53)	0.18 ± 1.20 (–0.13 to 0.48)	0.08 ± 1.19 (–0.22 to 0.38)
Male (n = 65)			
BMD, g/cm ²	0.991 ± 0.121	0.797 ± 0.122	0.957 ± 0.138
T-score (95% CI)	–0.31 ± 0.96 (–0.6 to –0.1)	–0.83 ± 0.96 (–1.1 to –0.6)	–0.86 ± 1.06 (–1.1 to –0.6)
Z-score (95% CI)	–0.03 ± 0.86 (–0.2 to 0.2)	–0.17 ± 1.05 (–0.4 to 0.1)	–0.09 ± 1.12 (–0.4 to 0.2)

BMD: bone mineral density.

Table 3
Frequency of osteoporosis in the overall series and in each defined subgroup.

	Lumbar spine	Femoral neck	Total hip	Any site
Overall series (n = 155) (95%CI)	7% (4%–12%)	6% (3%–11%)	11% (7%–17%)	16% (11%–23%)
Premenopausal women (n = 26) (95%CI)	–	–	4% (1%–19%)	4% (1%–19%)
Postmenopausal women (n = 64) (95%CI)	17% (10%–28%)	13% (7%–23%)	16% (9%–26%)	28% (19%–40%)
Men (n = 65) (95%CI)	–	1% (0%–8%)	9% (4%–19%)	9% (4%–19%)

Table 4
Comparison between the reported data of Frediani et al. (17), Hofbauer et al. (18) and the present study.

	Frediani et al. (17)	Hofbauer et al. (18)	Present study
Number	186	116	155
Age, years	63 ± 6	52 ± 13	56 ± 14
Female/male	125/61	57/59	90/65
Postmenopausal women	65 (35%)	35 (61%)	64 (41%)
Body mass index, kg/m ²	22.3 ± 2.8	–	27.20 ± 4.86
ESR, mm/h	21 ± 7	16 ± 11	21.8 ± 13.9
HAQ	0.6 ± 0.1	0.78 ± 1.08	0.68 ± 0.61
Lumbar T-score	–	–0.02 ± 1.50	–0.63 ± 1.24
Lumbar Z-score	–	0.18 ± 1.52	0.1 ± 0.97
Femoral T-score	–	–0.39 ± 1.17	–0.80 ± 1.13
Femoral Z-score	–	0.08 ± 1.07	–0.01 ± 1.11
Osteopenia			
• Premenopausal women	56%		35%
• Postmenopausal women	53%	35%	61%
• Men	51%	31%	51%
Osteoporosis			
• Premenopausal women	11%		4%
• Postmenopausal women	47%	2%	28%
• Men	29%	10%	9%

ESR: erythrocyte sedimentation rate. HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Thirteen percent of the patients (19/155) had had a clinical low-trauma fracture. This complication accounted specially in postmenopausal women (16 cases, 84%). The most frequent localization was the forearm (10 cases); one case of vertebral fracture and another of hip fracture were found. Clinical and demographic data were similar in patients with and without fracture.

Discussion

We have analyzed the BMD status, the frequency of osteoporosis and the clinical fractures in a large group of Spanish patients with PsA. We found no differences in BMD status between the patients and the Spanish general population. In the overall series, frequency of osteoporosis was 16% and frequency of clinical fractures, 13%. As expected, frequency of osteoporosis was clearly higher in postmenopausal women (28%) than in men (9%) or premenopausal women (4%); in this way, the majority of clinical fractures accounted in postmenopausal women.

To date, few studies are available in which BMD has been evaluated, using DXA, in patients with psoriasis and, more surprisingly, in patients with PsA.

In a recent study, Dreier et al.¹⁴ analyzed the prevalence of osteoporosis in a large database of patients with psoriasis (7936 subjects). No difference was found among women, while among men, patients with psoriasis showed a higher prevalence than controls (14.835 subjects).

Unfortunately, the studies that identify patients with arthritis deal with smaller sample sizes. In the 1990s, our group¹⁵ measured BMD in 52 patients with PsA (14 premenopausal women, 19 postmenopausal women and 19 men); the only difference in densitometric data was at the femoral neck in the postmenopausal subgroup, with a BMD significantly lower than in controls. More recently, Borman et al.¹⁶ evaluated, by DXA, BMD at lumbar spine and total hip in a series of 47 patients (24 premenopausal women, 23 men) with psoriasis (18 with PsA). There was no significant difference between the BMD levels of psoriatic patients with and without arthropathy.

Only two studies^{17,18} on the prevalence of osteoporosis in patients with PsA include a substantial number of subjects.

Frediani et al.¹⁷ studied 186 patients with peripheral PsA and 100 healthy subjects, equally distributed in 3 groups: women of child-bearing age, women in menopause and men. No patient

had received previously steroid treatment. BMD was significantly lower in the arthritic than in the healthy subjects regardless of gender, menopausal status, or age, as expressed in g/cm² or by T and Z scores. Among PsA patients, osteoporosis in at least one skeletal region was observed in 11% of premenopausal women, 47% of postmenopausal women and 29% of men. In the whole series, age, BMI and HAQ were significant predictors of bone mass.

Hofbauer et al.¹⁸ studied 116 patients with peripheral PsA, 57 women (mean age 56 ± 11 yrs, 61% postmenopausal) and 59 men (mean age 49 ± 13 yrs). None of the patients had received glucocorticoids or DMARDs for the last 12 months and no patient had a history of long-term (>6 months) glucocorticoid therapy. Osteoporosis was detected in only one woman (1.75%), but in six men (10.2%).

As Table 4 shows, the frequency of osteoporosis found in the present study is situated in an intermediate position with respect to the obtained by Frediani et al.¹⁷ and Hofbauer et al.¹⁸. The discrepancies between the results of these three studies probably may be ascribable to differences in the demographical, clinical and therapeutic variables with capacity to influence over bone mass.

In any case, it seems that it is possible to support that the intensity of bone loss in PsA is lower than the observed in RA, the major inflammatory arthropathy. PsA differs from RA in several ways, including more intermittent disease activity, milder inflammation, milder functional impairment, and less frequent use of glucocorticoids; these differences may result in a better bone mass preservation in PsA as compared to RA. Additionally, the difference in bone involvement between the two diseases could be largely determined by a different balance and expression of the factors controlling the coupling cycle of bone remodelling⁸.

There is a relevant absence of data on fracture in patients with PsA. Information is available only in one recent study, published by Pedreira et al.¹⁹ Data refer to a sample of 45 postmenopausal women with PsA (mean age: 60.5 ± 8.7 yrs), 52 patients with psoriasis (mean age: 61.4 ± 9.1 yrs) and 98 healthy controls. The prevalence of fragility fractures among patients with PsA (33%) was significantly greater than that observed in patients with psoriasis (28.8%). Both prevalence rates are reported as significantly greater compared to controls, but prevalence of fractures in controls is not provided. Interestingly, BMD data of lumbar spine and proximal femur are not significantly different in the 3 groups.

The frequency of fractures observed in the present study (13%) was clearly minor. Probably, this fact is consequence that, unlike Pedreira et al., we have not performed a thoracic and lumbar spine-X-ray analysis, in search of radiological vertebral fractures, a circumstance that constitutes a clear limitation of our study. However, every day clinical practice seems to suggest that osteoporotic fracture is not a prominent feature of the course PsA and the obtained data support this assumption. In fact, when we previously analyzed 669 patients with osteoporotic vertebral fracture diagnosed in our department over a 10-year period, only one case of PsA was observed.²⁰

Our data, and the literature review, suggest that the magnitude of the problem of osteoporosis in PsA is mild. Nevertheless, it seems necessary to design large longitudinal prospective studies in order to characterize definitively the bone loss accounting in PsA patients. In addition, we need fracture studies than can define the risk of such an important complication, which may depend largely on factors other than BMD alone.

Opinion

Osteoporosis does not appear to be a significant problem in patients with psoriatic arthritis.

Ethical responsibilities

Protection of people and animals. The authors declare that this research experiments have not been done in humans or animals.

Confidentiality of data. Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their workplace on the publication of data from patients and that all patients included in the study have received sufficient information and have given their informed consent to participate in the study.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

References

1. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10:101–8.

2. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522–30.
3. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104–12.
4. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequency and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2776–84.
5. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496–509.
6. Gonzalez S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2012;8(S1):S1–6.
7. Cañete JD. Biopatología de la membrana sinovial en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2012;8(S1):S10–4.
8. Del Puente A, Esposito A, Parisi A, Atteno M, Montalbano S, Vitiello M, et al. Osteoporosis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012;89:36–8.
9. Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:281–7.
10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665–73.
11. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I, on behalf of the Multicentre Research Project on Osteoporosis. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporosis Int.* 1997;7:59–64.
12. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.
13. Leib ES, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Lewiecki M, Petak SM. Position development conference of the International Society for Clinical, Densitometry, Vancouver, BC, July 15–17, 2005. *J Rheumatol.* 2006;33:2319–21.
14. Dreijer J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1643–9.
15. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Rodriguez-Moreno J, et al. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rhum [Engl Ed].* 1999;66:457–61.
16. Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:443–7.
17. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:138–43.
18. Hofbauer LC, Schoppert M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1218–22.
19. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R16.
20. Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Romera M, Roig-Vilaseca D, Rozadilla A, Mateo L, et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 Patients diagnosed over a 10 year period. *J Rheumatol.* 2001;28:2289–93.

4.2.1 Resumen de los resultados

- Se incluyeron en el estudio 155 pacientes con AP periférica (26 mujeres premenopáusicas; 64 mujeres postmenopáusicas y 65 varones).
- No se observaron diferencias entre la DMO de los pacientes incluidos en el estudio y la de la población general española.
- En la globalidad de la cohorte de pacientes con AP, la prevalencia de pacientes que presentaron osteoporosis (T score < -2,5 DE) en al menos una de las tres zonas evaluadas, fue del 16%. En la columna lumbar la frecuencia de osteoporosis fue del 7%, en el cuello de fémur del 6% y en la cadera total del 11%.
- En mujeres postmenopáusicas con AP, la frecuencia de pacientes que presentaron osteoporosis (T score < -2,5 DE), en al menos una de las tres zonas evaluadas, fue del 28%. La frecuencia de osteoporosis fue del 17% en la columna lumbar, del 13% en el cuello de fémur y del 16% en la cadera total.
- En varones de edad superior a los 50 años, la frecuencia de osteoporosis (T score < -2,5 DE), en alguna de las zonas estudiadas, fue del 9%. La frecuencia de osteoporosis fue del 1% en el cuello de fémur y del 9 % en la cadera total; ningún paciente presentó osteoporosis en la columna lumbar.
- En mujeres premenopáusicas, la frecuencia de pacientes que presentaron una baja masa ósea (Z score < -2) en al menos una de las tres zonas evaluadas, fue del 15%.
- En varones menores de 50 años, la frecuencia de pacientes que presentaron una baja masa ósea (Z score < -2) en al menos una de las tres zonas evaluadas, fue del 19%.
- En la globalidad de la cohorte, el 38% de los pacientes presentaron una

DMO normal (T-score ≥ -1 DE), tanto en columna lumbar como en el tercio proximal del fémur.

- Los pacientes con una DMO normal eran más jóvenes y presentaban una menor duración de la enfermedad, un IMC más elevado y unos mejores valores del HAQ.
- No se observaron diferencias en cuanto a la DMO entre los pacientes con patrón de afección oligoarticular y poliarticular.
- Se constató que el 13% de los pacientes había sufrido una fractura clínica de bajo impacto.
- Las fracturas se presentaron principalmente en mujeres postmenopáusicas (84%) y la localización más frecuente fue el antebrazo.
- No se observaron diferencias en cuanto a las variables demográficas y clínicas analizadas, entre los pacientes con y sin fracturas.

4.3 Trabajo 3: Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1999-2004.

Objetivo: Evaluar la tasa de retención de la terapia biológica con anti-TNF- α en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) afectados de AR y de SpA (AP y EA) e identificar las variables predictivas de suspensión del tratamiento, por ineficacia o por efectos adversos.

Base de datos: *Science Citation Index*

Factor de Impacto (2011): 4,058

Concise report

Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry

Noemí Busquets¹, Eva Tomero², Miguel Ángel Descalzo³, Andrés Ponce¹, Vera Ortiz-Santamaría¹, Xavier Surís¹, Loreto Carmona^{4,5} and Juan J. Gómez-Reino^{4,6} on behalf of the BIOBADASER 2.0 Study Group*

Abstract

Objectives. To assess the retention rate of TNF antagonists in elderly patients suffering from chronic arthropathies and to identify predictive variables of discontinuation by inefficacy or by adverse events (AEs).

Methods. All patients treated with TNF antagonists in BIOBADASER 2.0, with a diagnosis of either RA or spondyloarthritis (SpA: AS and PsA) were included and classified as <65 (younger) or ≥65 years of age (older) at start of the treatment. Cumulative incidence function for discontinuation (inefficacy or AE) was estimated as being the alternative reason for a competing risk. Competing-risks regression models were used to measure the association between study groups, covariates and reason for discontinuation.

Results. A total of 4851 patients were studied; 2957 RA (2291 in the younger group and 666 in the older group) and 1894 SpA (1795 in the younger group and 99 in the older group). Retention curves were statistically differently stratified by age groups, with the SpA younger group having the largest retention rate. Competing-risks regression models showed that in the older group, AEs were the most common reason for discontinuation regardless of the diagnosis of the patient and TNF antagonist molecule, whereas in the younger group, the most common cause of discontinuation was inefficacy.

Conclusion. In conclusion, factors predicting discontinuation of TNF antagonists due to AEs are older age and diagnosis of RA. On the other hand, younger age predicts discontinuation due to lack of efficacy.

Key words: Safety, Effectiveness, Registry, Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis, Elderly, Competing risks.

Introduction

Although the peak of RA incidence occurs between the ages of 30 and 50 years, in around 20–30% of patients the

disease begins after the age of 60 years. Spondyloarthritis (SpA) usually starts before the age of 40 years, but the incidence is unremitting throughout the entire lifetime. Elderly patients are thus an important group of patients with arthritis attending rheumatology clinics [1, 2], and many are offered biologic therapies. However, patients >65 years are often not included in clinical trials with biologics, and accordingly the average age in these trials ranges between 50 and 55 years. This leads to substantial lack of controlled information in this age group, and available data from observational studies are inconsistent.

In subset analysis in randomized clinical trials, no significant differences in adverse events (AEs) have been reported in patients ≥65 years compared with younger patients (<65 years) treated with etanercept [3–5]. In an observational study on RA, the number of AEs was significantly higher in patients ≥65 years compared with

¹Rheumatology Department, Hospital de Granollers, Granollers, Barcelona, ²Rheumatology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, ³Research Unit, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, ⁴Rheumatology Department, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, ⁵Health Sciences School, Universidad Camilo José Cela, Madrid and ⁶Department of Medicine, Medical School, Universidad de Santiago de Compostela, Spain.

Submitted 23 March 2011; revised version accepted 6 July 2011.

Correspondence to: Juan J. Gómez-Reino, Rheumatology Service and Department of Medicine, Hospital Clínico Universitario, Medical School, Universidad de Santiago de Compostela, A Choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela, Spain.
E-mail: juan.gomez-reino.carnota@sergas.es

*See acknowledgements for a list of the members of the BIOBADASER 2.0 Study Group.

younger patients (between 18 and 65 years) [6]. Similarly, in an observational study on AS/RA, the safety profile of TNF antagonists in elderly patients was considered unfavourable compared with younger patients for severe infections [7]. On the contrary, in two studies on RA and SpA, the safety profile of TNF antagonists in patients ≥ 65 years and younger patients was comparable [8, 9]. In addition, the level of efficacy of TNF antagonists in the elderly is disputed. In a subset analysis of RA in a randomized controlled trial of patients treated with etanercept, efficacy in elderly patients ≥ 65 years did not differ from younger patients [10]. However, in an observational study of RA patients, TNF antagonists appear less effective in elderly compared with younger RA patients [11].

Therefore, the aim of this study was to investigate whether being older than 65 years predicts drug discontinuation and its cause in a cohort of patients treated with TNF antagonists.

Methods

BIOBADASER is a national drug registry of patients with rheumatic diseases starting treatment with any biologic and followed thereafter. It was established in February 2000. A sample from BIOBADASER 2.0 was studied (see Study groups and definitions). Patients entering the registry are followed prospectively and evaluated at the time an AE or a change in the biologic therapy occurs, thus providing specific cohorts for specific analyses. The following data are collected online and systematically by participating physicians: (i) patient data, including gender, date of birth, diagnosis and date of diagnosis, comorbidities and risk factors; (ii) treatment data, including types of biologics and dates of initiation and of discontinuation and concomitant treatment; and (iii) AE data, including date of occurrence, type and classification of AE according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), severity and outcome. Ethical approval for this study was obtained in 2006 from the Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

For assessment of the consistency and quality, the database is constantly monitored online, and once a year participating units are advised to check the information on all patients and update it accordingly. Additionally, a random sample of patients is selected and audited *in situ* in all 14 centres annually. In 2008 and 2009, additional validation of data was also assured by direct contact with patients by the project managers to confirm whether patients were alive or had been admitted to a hospital for any reason in the preceding year.

The registry protocol and materials of BIOBADASER 2.0 are available at <http://biobadaser.ser.es/biobadaser/eng/index.html> and were approved by the Ethics Review Committee of the Hospital Ramón y Cajal (Madrid) acting as reference committee. Starting in January 2008, all patients sign an informed consent that includes an agreement to be contacted by a member of the registry team to gather medical information, performed according to the principles of the latest Helsinki recommendations and

complying with Spanish regulations for data protection and research.

Study groups and definitions

Although the registry contains information on all the rheumatic diseases for which the European Medicines Agency approves biological therapies, for the purpose of our study only patients receiving TNF antagonists for RA and SpA (AS and PsA) were analysed. For the analysis, patients were classified according to the age at treatment with the first TNF antagonists in two groups: ≥ 65 years of age (older group) and < 65 years (younger group).

Exposure

Time of exposure is from the beginning of therapy with a TNF antagonist to the date of the last administration plus twice the half life of the TNF antagonist (3 days for etanercept, 20 days for infliximab and 14 days for adalimumab). Observation spans from entry into the cohort (beginning date of TNF antagonist) to censor date (last visit in a lost-to-follow-up patient or treatment discontinuation date), death or 29 October 2010, whichever occurred first. Only the first treatment with TNF antagonists was considered in the analysis.

Statistical analyses

Continuous variables are expressed as means with s.d.s, and categorical variables as total with percentages. The population is described using descriptive statistics indicated by the distribution of variables. Baseline characteristics in groups were compared using chi-square test or Student's two-tailed *t*-test.

Drug survival is described as the probability of discontinuation from any cause using Kaplan–Meier survival curves, and a log-rank test was done stratifying patients by study group for comparison. A cumulative incidence function of cause *k* of discontinuation (inefficacy or AE) defined by the probability, $\text{Prob}(T=t, F=k)$, of failing from cause *k* before time *t* was also estimated as being the alternative reason for a competing risk.

Competing-risks regression models according to the method of Fine and Gray [12] were used to measure the association between study groups, covariates and reason for discontinuation. Association is expressed as sub-hazard ratios (SHRs), where the term sub-hazard has the same interpretation as the hazard in the non-competing risks setting, the instantaneous event rate.

Multivariate analyses were performed by backward stepwise selection of all variables with $P < 0.2$ in the bivariate analysis. The following variables were included in the models: gender, age, disease duration, diagnosis, baseline concomitant treatment, baseline comorbidity and TNF antagonists. All analyses were performed with Stata 11.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

A total of 4851 patients were included in the study: 2957 RA (2291 in the younger group and 666 in the older group) and 1894 SpA (1795 in the younger group and 99 in the older group). Baseline characteristics of patients by group are given in the supplementary table, available as supplementary data at *Rheumatology* Online. Gender distribution was uneven, with more women in the RA groups. Mean follow-up time was similar in the same age groups. Comorbidity and concomitant treatment were more common in the RA than in the SpA groups. Infliximab was the leading TNF antagonist used in all groups.

Retention curves (Fig. 1a) were statistically different ($P < 0.0001$, log-rank test) and show that 50% of patients are off therapy by 4 years, except young SpA patients who stay on therapy longer. Cumulative incidence curves (Fig. 1b and c) show that the younger groups were more likely to discontinue the TNF antagonists due to inefficacy, independently of diagnosis, whereas the older groups were more likely to discontinue treatment due to an AE, especially those with RA.

Competing-risks regression for inefficacy (Table 1) showed a larger SHR for the younger group compared with the older group. Also, females treated with glucocorticoids and infliximab have a significant SHR for inefficacy. Disease duration was inversely associated with inefficacy. Competing-risks regression for AEs (Table 1) showed a larger SHR for the older groups. Comorbidity such as hypertension, infliximab treatment and treatment with glucocorticoids were all variables associated with discontinuation for AE. MTX and adalimumab use seem to be a protective factor.

Discussion

In the present work we investigated the influence of age on drug retention and on the causes of discontinuation in patients treated with TNF antagonists. Our results show that age, along with the diagnosis of the patient, predicts the reason for discontinuation of TNF antagonists in patients suffering from RA and SpA.

Comparing older and younger patients, older patients have slightly, though significantly, lower drug retention, although the main reason for discontinuation is different. Older patients discontinue treatment more frequently as a result of an AE, and younger patients due to inefficacy. However, not only age but the patient's diagnosis predicts drug retention. Patients with RA discontinue biologic treatment for both inefficacy and AEs more frequently than patients with SpA. This is probably due to the features of the disease, influence of TNF on the physiopathology of the disease, fewer therapeutic alternatives in SpA and different population characteristics.

The majority of the published studies include patients undergoing treatment with etanercept, and a few with infliximab or adalimumab [4, 5, 10, 13]. In our study with three TNF antagonists, we found that the pattern of efficacy or toxicity of the TNF antagonists differ between age

Fig. 1 Retention rate and discontinuation rate curves (inefficacy or AE). (a) Retention rate by age and diagnosis represented by means of a Kaplan–Meier curve; (b) discontinuation rate of inefficacy represented by means of cumulative incidence curves in age and diagnosis. Curves represent the probabilities of occurrence of inefficacy in each group. (c) Discontinuation rate of AE represented by means of cumulative incidence curves. Curves represent the probabilities of occurrence of AE. SpA: AS and PsA.

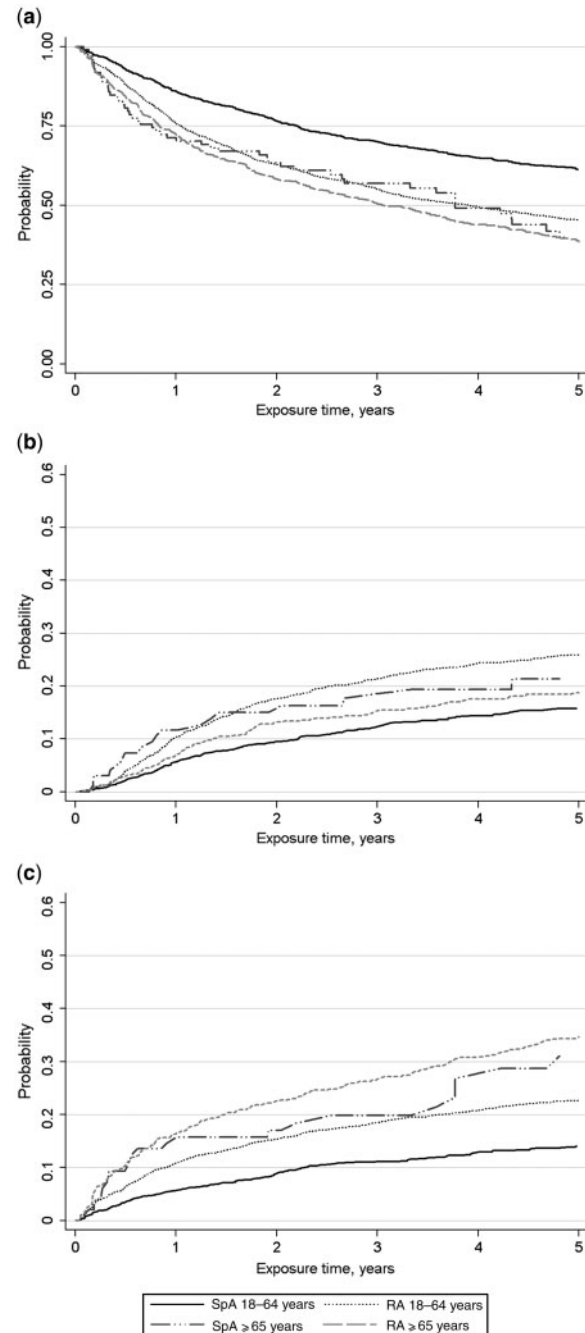


TABLE 1 Competing-risks regression models for reason of discontinuation (inefficacy or AE)

Demographic and clinical characteristics	Inefficacy		AEs	
	Bivariate SHR (95% CI)	Multivariate SHR (95% CI)	Bivariate SHR (95% CI)	Multivariate SHR (95% CI)
Gender: women	1.51 (1.31, 1.74)***	1.29 (1.09, 1.53)**	1.23 (1.07, 1.4)**	–
Age group, years				
<65	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥65	0.89 (0.74, 1.07)	0.76 (0.63, 0.93)**	1.9 (1.63, 2.2)***	1.51 (1.28, 1.77)***
Diagnosis				
SpA	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
RA	1.66 (1.44, 1.92)***	1.45 (1.21, 1.74)***	1.83 (1.58, 2.12)***	1.66 (1.41, 1.94)***
Disease duration (5-year periods)	0.94 (0.9, 0.98)**	0.95 (0.91, 0.99)*	1.05 (1.02, 1.09)**	–
Comorbidity (baseline)				
Diabetes	0.88 (0.66, 1.19)	–	1.5 (1.18, 1.91)***	–
Hypercholesterolaemia	1.08 (0.88, 1.31)	–	1.07 (0.88, 1.3)	–
Hypertension	1.02 (0.86, 1.2)	–	1.47 (1.27, 1.71)***	1.29 (1.1, 1.5)***
Concomitant treatment (baseline)				
MTX	1.16 (1.02, 1.32)*	–	0.92 (0.81, 1.04)	0.77 (0.66, 0.88)***
Other DMARDs	1.25 (1.08, 1.46)**	–	1.17 (1.01, 1.36)*	–
Glucocorticoids	1.39 (1.22, 1.58)***	1.17 (1.02, 1.35)*	1.41 (1.24, 1.61)***	1.3 (1.12, 1.51)***
TNF antagonists				
Etanercept	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Infliximab	1.41 (1.21, 1.65)***	1.46 (1.24, 1.72)***	1.33 (1.14, 1.54)***	1.38 (1.19, 1.61)***
Adalimumab	1.22 (1, 1.47)*	1.21 (0.98, 1.48)	0.81 (0.66, 0.99)*	0.78 (0.64, 0.95)*

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. SpA: AS and PsA; Ref.: reference.

and diagnosis groups. Previous studies on the efficacy of TNF antagonists in randomised controlled trials by age did not show a difference in elderly patients compared with younger patients [5, 7, 8, 10, 14]; however, in agreement with a previous observational study, comparison of the efficacy in our study demonstrated that discontinuation for lack of efficacy in elderly RA patients is lower than in the younger group, probably as a reflection of better efficacy, although other explanations, such as greater reluctance to switch in older patients or greater acceptance of a lesser response in the elderly, may also be possible. This is different from what happens in SpA.

Our data were gathered from a national registry of biologics. Measuring the survival of drugs in registries such as BIOBADASER has limitations. The quality of our database was ensured by repeated external audits of centres. In addition, the quality and consistency of data were ensured by a clear definition of its aim, an optimized number of variables and an easy method of data collection that allowed for consistency checks. Furthermore, BIOBADASER 2.0 data were validated by calling and checking with the patients and *in situ* audits. Information was found to be accurate in 92.6% of the cases, and all inconsistencies and missing data were amended. This consistency, valuable for data interpretation, strengthens the relevance of the present work.

Retention of a drug can be taken as an indicator of drug effectiveness in the clinical setting. However, these studies face limitations such as confounding by indication, patient selection and the absence of a washout

period [15]. The decision to start or to stop treatment, although guided by recommendations, was based finally on the physician's clinical opinion, and thus a possible influence of the physician on the results cannot be excluded; other aspects characteristic of retrospective study designs may also have limited the ability of the study. Criteria for the assignment of cause for drug discontinuation vary, and are clearly different in clinical trials than in observational studies. It is conceivable that on some occasions the drug was stopped in patients who presented both mild associated toxicity and a lesser measurable therapeutic effect. In our study, designation of the reason for drug discontinuation may have been arbitrary and different from rheumatologist to rheumatologist. This should be borne in mind when the results are compared with previous reports. Nevertheless, our findings may provide useful information because of the long-term follow-up, the large number of patients involved, the consistency of data and the clinical practice setting.

The treatment of elderly patients with TNF antagonists poses a challenge to the prescribing physician, as AEs are more common in this age group [16]. Infections are a major issue. In the elderly, infections are more difficult to prevent than in young people, as vaccination is less effective, and infections are the most frequent AE in patients treated with TNF antagonists [17]. However, other AEs have to do with comorbidities, drug interactions and dose adjustments [18, 19]. In our study, hypertension and treatment with glucocorticoids were associated with

AEs leading to discontinuation. Also, TNF inhibition in the elderly may have additional benefits, as the level of circulating TNF is elevated and correlates with increased mortality and depression [20, 21], and there is increasing evidence that elderly patients may benefit as much as their younger counterparts from aggressive treatment, not only in rheumatology, but also in oncology [3, 6]. In conclusion, factors predicting discontinuation of TNF antagonists due to AEs are older age, diagnosis of RA, glucocorticoid use and hypertension. On the other hand, younger age predicts discontinuation due to lack of efficacy.

Rheumatology key messages

- Patients aged <65 years with chronic arthropathies tend to discontinue TNF antagonist due to inefficacy.
- Patients aged >65 years tend to discontinue TNF antagonist due to AEs.
- RA patients discontinued TNF antagonist more frequently for inefficacy and AEs than SpA patients.

Acknowledgements

The authors want to thank BIOBADASER monitor Angel Guillen and technology assistant Juan Manuel Barrio. The members of the BIOBADASER 2.0 Study Group include Agustí Sellas, Basilio Rodríguez, Mireia Barceló and Sandra Farietta (Hospital Universitario Vall d'Hebron); María Montoro, Ainhoa González and Elena Herráez (Hospital Gregorio Marañón); María Dolores Ruíz-Montesino and Carmen Vargas (Hospital Universitario Virgen Macarena); Eva Pérez-Pampín (Hospital Clínico Universitario de Santiago); Ana María Ortiz, Eva Tomero (Hospital Universitario de La Princesa); Fred Antón and Antonio Zea (Hospital Ramón y Cajal); Francisco Javier Manero Ruiz, Chesús Beltrán, Eugenio Giménez Úbeda, Fernando Jimenez Zorzo, Jesús Marzo, Marta Medrano and Ángela Pecondón (Hospital Universitario Miguel Servet); María Victoria Hernández, Raimon Sanmartí and Juan D. Cañete (Hospital Clínic I Provincial); Carlos Rodríguez Lozano, Antonio Naranjo, Soledad Ojeda, Félix Francisco Hernández, Celia Erasquin, Íñigo Rúa and Juan Carlos Quevedo (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín); Inmaculada Ureña, María Victoria Irigoyen and Laura Cano (Hospital General Carlos Haya); Rosa Roselló Pardo (Hospital General San Jorge); Isabel Mateo, Javier Garcia and Eugenia Enríquez (Hospital 12 De Octubre); Cristina Campos (Hospital General Universitario de Valencia); and Juan José García Borrás, Rosa Negueroles, Luisa Muñoz, J. L. Valero and D. Ibáñez (Hospital La Fe).

Funding: BIOBADASER is supported by the Spanish Society and the Spanish Agency of Medicines and Healthcare Products. Grants in approximately equal amounts (all under 25,000€/year) from Roche, Abbott, BMS, MSD and Pfizer contribute to the support of the registry. This work was partially supported by the RETICS Program, RD08/0075 (RIER) from Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Disclosure statement: J.J.G.-R. is on the advisory boards of Schering-Plough, UCB, Wyeth, Pfizer, MSD, Bristol Meyers Squibb and Roche, and has received lecture fees from Abbott Laboratories, Wyeth, MSD, Roche, Bristol Meyers Squibb and Schering-Plough. L.C. has received speaker's fees from Pfizer and Abbott. All other authors have declared no conflicts of interest.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Rheumatology* Online.

References

- 1 Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Isomaki H *et al.* Shift in the incidence of rheumatoid arthritis toward elderly patients in Finland during 1975–1990. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:537–42.
- 2 Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(2 Suppl. 1):1–12.
- 3 Fleischmann R, Iqbal I. Risk:benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging* 2007;24: 239–54.
- 4 Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH *et al.* Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:379–84.
- 5 Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D *et al.* Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33: 234–43.
- 6 Filippini M, Bazzani C, Favalli EG *et al.* Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:90–6.
- 7 Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrh R *et al.* Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology* 2005;44:695–6.
- 8 Genevay S, Finckh A, Ciurea A *et al.* Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;57: 679–85.
- 9 Migliore A, Bizzi E, Lagana B *et al.* The safety of anti-TNF agents in the elderly. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22:415–26.
- 10 Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA *et al.* Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30:691–6.
- 11 Radovits BJ, Kievit W, Fransen J *et al.* Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1470–3.
- 12 Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94:496–509.

- 13 Lurati A, Marrazza M, Angela K *et al.* Safety of etanercept in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *Biologics* 2010;4:1–4.
- 14 Koller MD, Aletaha D, Funovits J *et al.* Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatology* 2009;48:1575–80.
- 15 Krishnan E, Fries JF. Measuring effectiveness of drugs in observational databanks: promises and perils. *Arthritis Res Ther* 2004;6:41–4.
- 16 Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001;31:199–205.
- 17 Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011;50:124–31.
- 18 Cresswell KM, Fernando B, McKinstry B *et al.* Adverse drug events in the elderly. *Br Med Bull* 2007;83:259–74.
- 19 Hohl CM, Dankoff J, Colacone A *et al.* Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38:666–71.
- 20 Cerri AP, Arosio B, Viazzoli C *et al.* The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-alpha gene and the risk of major depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:219–23.
- 21 Chen DY, Hsieh TY, Chen YM *et al.* Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology* 2009;55:250–8.

4.3.1 Resumen de los resultados

- Fueron objeto de estudio 4851 pacientes del registro nacional BIOBADASER 2.0. De ellos, 2957 presentaban una AR (2291 en el grupo de pacientes jóvenes, con edades comprendidas entre los 18 y los 64 años y 666 en el grupo de pacientes de edad avanzada, con edades superiores a los 65 años) y 1894 presentaban una SpA (AP y EA) (1795 en el grupo de pacientes jóvenes y 99 en el grupo de pacientes de edad avanzada).
- Se observaron diferencias en cuanto a la distribución por sexos, con un número mayor de mujeres en el grupo de pacientes con AR.
- Las comorbilidades y el tratamiento concomitante fue más común en el grupo de pacientes con AR que en el grupo de pacientes con SpA (AP y EA).
- El tiempo de seguimiento fue similar en ambos grupos.
- El tratamiento anti-TNF- α más utilizado en todos los grupos fue infliximab.
- Las curvas de retención fueron estadísticamente diferentes ($p < 0,0001$, test de *log-rank*) y pusieron de manifiesto que el 50% de los pacientes permanecían con el tratamiento como mucho 4 años, excepto los pacientes jóvenes con SpA (AP y EA) que permanecían con el tratamiento durante un período más largo.
- Las curvas de incidencia acumuladas pusieron de manifiesto que los grupos de pacientes jóvenes suspendían, por ineficacia, el tratamiento anti-TNF- α con mayor probabilidad, que el grupo de pacientes mayores con independencia de que presentaran una AR o una SpA (AP y EA).
- Los grupos de pacientes mayores suspendían, por efectos adversos, el tratamiento con mayor probabilidad que los pacientes jóvenes, especialmente los pacientes con AR.
- La *hazard ratio* estandarizada para ineficacia fue mayor en el grupo de pacientes jóvenes que en el grupo de pacientes mayores.

- Las mujeres en tratamiento con glucocorticoides y con infliximab tenían una *hazard ratio* estandarizada para ineficacia mayor.
- La duración de la enfermedad estaba inversamente asociada con la ineficacia del tratamiento.
- La *hazard ratio* estandarizada para efectos adversos era mayor en el grupo de pacientes mayores que en el grupo de pacientes jóvenes.
- La comorbilidad (hipertensión arterial), el tratamiento con infliximab y el tratamiento con glucocorticoides fueron variables que se asociaron con la interrupción del tratamiento por efectos adversos. La utilización de MTX y de adalimumab fueron factores protectores.

5 Discusión

Con los trabajos que se presentan en esta tesis se ha profundizado en la investigación de diferentes aspectos acerca de las características de la asociación entre la psoriasis y la AP, de las comorbilidades de esta enfermedad y del perfil de seguridad de su tratamiento. En concreto, se ha analizado la relación entre la AP y la psoriasis moderada-grave, la prevalencia de la osteoporosis y de las fracturas de naturaleza osteoporótica en los pacientes con AP y el efecto de la edad sobre la supervivencia de la terapia biológica anti-TNF- α .

A pesar de que la asociación entre la psoriasis y la artritis se conoce desde hace mucho tiempo, la relación exacta entre ambos procesos no está bien establecida y existe escasa información acerca de la conexión entre la actividad de la psoriasis y la actividad de la artritis y sobre la relación entre la gravedad de la artritis y la gravedad de la psoriasis.

La AP es una artritis crónica, seronegativa asociada a psoriasis. Las manifestaciones clínicas son diversas e incluyen la afección articular (axial y periférica) y las manifestaciones extraarticulares como la uveítis. La mayoría de los pacientes con AP presentan psoriasis durante el curso de la artritis; en cambio, la frecuencia de AP entre los pacientes con psoriasis oscila entre el 5% y el 40% (Gladman, Antoni *et al.* 2005). En los pacientes con AP, la psoriasis generalmente se presenta antes que la artritis, pero existen casos en los que la artritis precede a la enfermedad cutánea, y también se han descrito pacientes con las características clínicas de la AP que no presentan psoriasis. Se ha sugerido que la psoriasis es más grave en los pacientes con AP (Hugh Little; J.N. Harvie 1975; Reich, Kruger *et al.* 2009), a pesar de que existen pacientes con psoriasis muy leve, incluso pacientes en los que la psoriasis pasa desapercibida y que padecen una AP clásica.

Con el conocimiento actual no es posible establecer si el curso clínico de la AP y de la psoriasis, es paralelo o independiente. Ello dificulta el poder describir factores predictivos de la evolución de la artritis según la gravedad de la psoriasis o conocer si determinadas características clínicas de la afección articular pueden predecir la gravedad de la psoriasis.

En el primer trabajo presentado en esta memoria los objetivos fueron evaluar la

prevalencia de psoriasis moderada-severa en los pacientes con AP y analizar si existen diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes que presentan psoriasis moderada-grave y los que no la presentan.

Para lograr los fines del estudio se estudió una cohorte de pacientes con AP diagnosticados en el Hospital Universitari de Bellvitge, que seguían un control periódico y protocolizado en las consultas externas del centro. Inicialmente, se evaluó la prevalencia de psoriasis moderada-grave y se analizaron las características clínicas en relación a la AP y a la psoriasis. Posteriormente, los pacientes se dividieron en dos grupos diferenciados en virtud de la intensidad de la afección cutánea (pacientes con psoriasis moderada-grave *versus* pacientes sin psoriasis o con una psoriasis leve), se analizaron las características clínicas de ambos grupos y se compararon.

Se observó que los pacientes con AP presentaban una elevada prevalencia de psoriasis moderada-grave (31,3%). Trabajos por otros autores presentan datos similares. Así, Reich *et al.* (Reich, Kruger *et al.* 2009), al describir la actividad de la psoriasis en los enfermos ingresados por psoriasis en un hospital, observaron que los pacientes que padecían AP presentaban una psoriasis más activa que aquellos pacientes que no presentaban afección articular. De la misma forma, en un estudio llevado a cabo por Gelfand *et al.* (Gelfand, Gladman *et al.* 2005), en el que se evaluó la prevalencia de AP en la población de EE.UU., los autores observaron que ésta se incrementaba de manera significativa en función de la extensión de la afección dérmica causada por la psoriasis. Esta circunstancia se observaba también en otros estudios (Scarpa, Oriente *et al.* 1984; Stern 1985). Sin embargo, también se han publicado trabajos (Cohen, Reda *et al.* 1999) que describen la presencia de psoriasis leve en la mayoría de los pacientes con AP analizados, así como una débil relación entre las características basales de ambos procesos.

Al comparar los dos grupos se observó que entre los pacientes con psoriasis moderada-grave había una prevalencia superior de mujeres y de pacientes afectos de onicopatía psoriásica. Se conoce que la onicopatía psoriásica aparece con frecuencia en los pacientes con AP (Wright 1979) y que ésta se asocia con tasas más altas de onicopatía que la psoriasis aislada (Scarpa, Oriente *et al.* 1984). Williamson *et al.* (Williamson, Dalbeth *et al.* 2004) observaron que la onicopatía grave se correlacionaba con la afección cutánea y con la afección articular graves. Los pacientes que

presentaban compromiso de las articulaciones IFD tenían índices de actividad de la onicopatía psoriásica más altos; estos índices se correlacionaban con la existencia de un patrón progresivo de afección y con un mayor grado de depresión y de ansiedad. En otros estudios (Jones S 1994; Cohen, Reda *et al.* 1999) también se ha constatado una relación entre la afección de las articulaciones IFD y la presencia de onicopatía. De hecho, se ha establecido una hipótesis (Jones S 1994) acerca de que existe una afección secuencial de la uña y de la falange distal, seguida del compromiso de la articulación IFD adyacente

En el estudio que se presenta, no se observó ninguna asociación entre los distintos patrones articulares y la psoriasis moderada-grave, excepto en los pacientes con espondiloartritis, un grupo que en la cohorte era poco numeroso. En el mismo sentido, Barraclough *et al.* (Barraclough 1977) describieron que los pacientes con sacroilitis tendían a tener una psoriasis más grave.

Por otro lado, en el estudio que se presenta, también se observó que los pacientes con psoriasis moderada-grave, presentaban un mayor número de articulaciones tumefactas, así como una superior frecuencia de administración de terapia biológica.

Una limitación del estudio que se presenta radica en que los pacientes fueron seleccionados de un hospital universitario, por lo que sus características pueden diferir de los pacientes con AP de la población general. Es posible que los pacientes controlados en el servicio de reumatología de un hospital universitario presenten formas más agresivas de AP.

Otra limitación que presenta el estudio es la dificultad para evaluar eventos dependientes del tiempo, como el índice de actividad, en un estudio transversal. Casi una cuarta parte de los pacientes de la cohorte estudiada seguían tratamiento biológico en el momento del estudio, pero solo en tres de ellos (1,8%) la terapia se prescribió por un aumento en la actividad conjunta de ambos aspectos de la enfermedad, la psoriasis y la artritis.

En el segundo trabajo presentado en esta memoria los objetivos fueron analizar el estado de la DMO en los pacientes con AP y compararlo con el de la población general, así como establecer la prevalencia de osteoporosis y de fracturas clínicas en estos

pacientes. Para lograr los fines del estudio se evaluó una cohorte de pacientes con AP diagnosticados en el Hospital Universitari de Bellvitge, que seguían un control periódico y protocolizado en las consultas externas del centro.

La osteoporosis es una de las comorbilidades más estudiadas en los pacientes con enfermedades reumáticas. Los pacientes con enfermedades reumáticas pueden presentar osteoporosis por diferentes causas. Por un lado, hay que considerar los factores dependientes de la enfermedad de base, como la actividad inflamatoria, la inmovilidad o las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario y por otro, los factores dependientes del tratamiento instaurado, esencialmente los glucocorticoides.

En el estudio que se presenta se evaluó la DMO, mediante DXA, en la columna lumbar y en el tercio proximal del fémur, y se analizó la frecuencia de osteoporosis y de fracturas clínicas (sintomáticas) de naturaleza osteoporótica en 155 pacientes con AP periférica.

No se observaron diferencias entre el estado de la DMO de los pacientes y el de la población española de la misma edad y del mismo sexo. En conjunto, la frecuencia de osteoporosis fue del 16% y la frecuencia de fracturas clínicas del 13%. Como era de esperar la frecuencia de osteoporosis fue claramente más alta en las mujeres postmenopáusicas (28%) que en los varones (9%) y en las mujeres premenopáusicas (4%). En la misma línea, la mayoría de las fracturas clínicas se describieron en mujeres postmenopáusicas.

La osteoporosis se ha estudiado ampliamente en la AR. En cambio, el grado de conocimiento existente respecto a esta comorbilidad, en la AP; es sustancialmente inferior. Hasta la actualidad se han realizado pocos estudios y los resultados son un tanto contradictorios.

La osteoporosis se ha estudiado en pacientes con psoriasis sin artritis y también en pacientes con AP. Los estudios que evalúan la osteoporosis en los pacientes con psoriasis incluyen un mayor número de sujetos que los que analizan el problema en pacientes con AP. Por otro lado cabe mencionar que existen diferencias respecto al grupo control. En unos estudios se compara la DMO de los pacientes con AP con la de

sujetos sanos, mientras que en otros la comparación se establece con pacientes afectados de psoriasis o de AR.

En un estudio reciente, Dreier *et al.* (Dreier, Weitzman *et al.* 2009) analizaron la prevalencia de osteoporosis en una gran cohorte (7.936 sujetos) de pacientes con psoriasis y la compararon con una población control (14.835 sujetos). No observaron diferencias en las mujeres, mientras que en los hombres con psoriasis la prevalencia fue superior.

Desafortunadamente, los estudios llevados a cabo con pacientes afectados de AP presentan un tamaño muestral mucho más reducido. En la década de los 90 nuestro grupo (Nolla, Fiter *et al.* 1999) evaluó el estado de la DMO en 52 pacientes con AP (14 mujeres premenopáusicas, 19 mujeres posmenopáusicas y 19 varones) y en un grupo control. Únicamente se observaron diferencias en el cuello femoral de las mujeres posmenopáusicas. Más recientemente, Borman *et al.* (Borman, Babaoglu *et al.* 2008) evaluaron la DMO en la columna lumbar y en la cadera en una serie de 47 pacientes (24 mujeres premenopáusicas, 23 varones) con psoriasis (18 con AP); no observaron diferencias entre los pacientes con psoriasis y la población control.

Otros autores, tampoco han hallado una pérdida ósea significativa en la AP. Así, ni en el estudio de Pedreira *et al.* (Pedreira, Pinheiro *et al.* 2011) en el que se analizó la DMO a 45 mujeres con AP y a 98 mujeres sanas, ni en el de Riesco *et al.* (Riesco, Manzano *et al.* 2013) en el que se evaluó la DMO en 91 pacientes con AP y en 91 sujetos sanos, se observaron diferencias significativas entre enfermos y población control.

Por el contrario, otros autores sí que han observado una menor DMO en los pacientes con AP.

Frediani *et al.* (Frediani, Allegri *et al.* 2001) evaluaron la DMO de 186 pacientes con AP periférica, que no habían recibido tratamiento con glucocorticoides, y lo compararon con un grupo de 100 pacientes sanos. Se observó osteoporosis en al menos una región en el 11% de las mujeres premenopáusicas, en el 47% de las mujeres postmenopáusicas y en el 29% de los varones.

Hofbauer *et al.* (Hofbauer, Schoppet *et al.* 2006) estudiaron a 116 pacientes con AP periférica, 57 mujeres y 59 varones. Ninguno de los pacientes había recibido glucocorticoides, ni FAME durante los últimos 12 meses, ni tenía historia de tratamiento con glucocorticoides durante más de 6 meses. Se detectó osteoporosis en una mujer (1,75%) y en 6 varones (10,2%).

En el estudio que se presenta, la frecuencia de osteoporosis se sitúa en una situación intermedia entre las observadas por Frediani *et al.* y Hofbauer *et al.* Las discrepancias entre los tres estudios probablemente pueden ser consecuencia de las diferencias en las variables demográficas, clínicas y terapéuticas que potencialmente pueden influir sobre la masa ósea. En cualquier caso, parece razonable pensar que la intensidad de la pérdida ósea en la AP es inferior a la que se observa en la AR. En la AP la actividad de la enfermedad suele ser más intermitente y la frecuencia de utilización de los glucocorticoides, mucho menor; ambas circunstancias pueden explicar, al menos en parte, las diferencias. Además, es muy probable que los factores que regulan el acoplamiento óseo, tengan un comportamiento distinto en ambas enfermedades.

Apenas existe información sobre la prevalencia de las fracturas osteoporóticas en pacientes con AP.

En el estudio de Pedreira *et al.* (Pedreira, Pinheiro *et al.* 2011) se describe una prevalencia de fracturas por fragilidad en pacientes con AP del orden del 33,3%, significativamente más alta que la que se observó en pacientes con psoriasis (28,8%). Los autores indican que ambos valores son más altos que en el grupo control, pero no describen la prevalencia de fracturas en esta población. La DMO en este estudio fue similar en los 3 grupos analizados, lo cual parece indicar que la fragilidad ósea no depende únicamente de la DMO.

Por otro lado, Riesco *et al.* (Riesco, Manzano *et al.* 2013) observaron una prevalencia de fracturas por fragilidad significativamente más alta en los pacientes con AP (n=18) que en los controles (n=4); los autores no clasificaron las fracturas en periféricas o vertebrales. La prevalencia estimada de fracturas por fragilidad en los pacientes con AP fue del 14,3% (IC 95 %, 7,11–21,49 %) y del 4,4 % (IC 95 %, 0,19–8,61 %) entre los controles. Al analizar por subgrupos, solo se encontró una diferencia estadísticamente

significativa, en el grupo de mujeres postmenopáusicas.

La frecuencia de fracturas observada en nuestro estudio fue del 13%, similar a la descrita por Riesco *et al.* (Riesco, Manzano *et al.* 2013), y claramente inferior a la observada por Pedreira *et al.* (Pedreira, Pinheiro *et al.* 2011). Probablemente, este hecho es a consecuencia de que a diferencia de estos últimos autores, en el estudio que se presenta no se realizaron de forma sistemática radiografías de la columna dorsal, ni de la columna lumbar, circunstancia que supone una limitación del estudio en tanto que puede haber infraestimado el porcentaje de fracturas. Sin embargo, la práctica clínica diaria parece sugerir que las fracturas osteoporóticas no son una complicación habitual en el curso de la AP. De hecho, en un estudio de nuestro grupo que incluyó a 669 pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas evaluados durante un período de 10 años, solo se observó un caso de AP (Nolla, Gomez-Vaquero *et al.* 2001).

Globalmente, los datos observados en el estudio que se presenta así como la revisión de la literatura efectuada parecen indicar que la magnitud del problema de la osteoporosis en la AP es leve-moderado. Se necesitan llevar a cabo estudios longitudinales prospectivos para definir, de manera incuestionable, cuál es la intensidad de la pérdida ósea en los pacientes con AP y estudios de prevalencia de fracturas, que tengan como objetivo primario establecer la prevalencia de esta complicación y sus factores determinantes.

En el tercer trabajo presentado en esta memoria los objetivos fueron evaluar la tasa de retención de la terapia biológica con anti-TNF en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) afectados de AR y de SpA (AP y EA) e identificar las variables predictivas de suspensión del tratamiento, por ineficacia o por efectos adversos.

El tratamiento de la AP consiste en AINE y en FAME como el metotrexato, la leflunomida o la salazopirina. En los últimos diez años, la aparición de los tratamientos biológicos anti-TNF- α , con indicación para la psoriasis y para la artritis, ha mejorado el pronóstico de estos pacientes.

Con independencia de su eficacia, en la terapia anti-TNF- α se deben considerar algunos aspectos respecto a su perfil de seguridad. Los pacientes con terapia anti-TNF- α tienen una frecuencia más elevada de infecciones, como la tuberculosis, aunque las infecciones más comunes son las del tracto respiratorio, urinario y las infecciones cutáneas.

Las SpA (AP y EA) suelen empezar antes de los 40 años pero existe un porcentaje considerable de pacientes en los que la enfermedad empieza después de los 65 años. En cuanto a la AR, existe un pico de incidencia entre los 30-50 años, pero en el 20-30% de los pacientes la enfermedad empieza después de los 60 años. Dado que son enfermedades crónicas, perduran durante toda la vida del paciente.

Por este motivo, los pacientes de más de 65 años presentan una prevalencia considerable de enfermedades articulares inflamatorias y son probablemente el grupo de edad más numeroso en las consultas de reumatología (Kaipiainen-Seppanen, Aho *et al.* 1996), siendo algunos de ellos candidatos a terapia anti-TNF- α .

De forma un tanto paradójica, los pacientes de más de 65 años se excluyen con frecuencia de los ensayos clínicos por lo que se tienen pocos datos sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos anti-TNF en este grupo de pacientes. La edad media de los pacientes en los ensayos clínicos se sitúa habitualmente entre los 50 -55 años.

La información disponible acerca de la seguridad y de la eficacia de la terapia biológica en los enfermos de edad avanzada procede, o bien de pacientes seleccionados para ensayos clínicos mediante criterios estrictos o bien de pacientes incluidos en estudios observacionales.

Se conoce que los pacientes de edad avanzada presentan un perfil farmacocinético distinto, por lo que presentan con mayor frecuencia efectos adversos, probablemente debidos a cambios en el metabolismo asociados a la edad y a un mayor número de comorbilidades que requieren tratamiento concomitante, lo que conlleva una mayor probabilidad de interacciones medicamentosas.

En el estudio que se presenta, llevado a cabo con una amplia cohorte nacional de pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con terapia biológica, se

evaluó la influencia de la edad en la retención y en la interrupción del tratamiento con fármacos anti-TNF- α en los pacientes mayores de 65 años. Con los resultados se puso de manifiesto que la edad, junto con el diagnóstico del paciente, predecía el motivo de interrupción del tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes que padecían AR y SpA (AP y EA).

La tasa de retención de un fármaco es una medida del tiempo durante el cual un paciente permanece con un determinado fármaco. Engloba la eficacia del fármaco, así como su tolerancia y la posibilidad de otras alternativas terapéuticas. En algunos casos, esta medida se ha utilizado para evaluar la efectividad de un fármaco.

Las tasas de retención del fármaco entre los diferentes grupos de edad y de diagnóstico, en el estudio que se presenta, difirieron de forma significativa. Las más altas se observaron en los pacientes con SpA (AP y EA) con edad entre 18-64 años y las más bajas en los pacientes con AR con edad >65 años.

Al comparar a los pacientes jóvenes con los pacientes mayores, éstos presentaban, de manera significativa, unas retenciones del fármaco más bajas. Como era de esperar, la tasa de incidencia de efectos adversos fue más alta en los pacientes mayores y era la principal causa por la que interrumpían el tratamiento, tanto en la AR como en las SpA (AP y EA). En los pacientes jóvenes la causa principal de abandono del tratamiento era la ineficacia.

Además, se observó que no solo la edad predice la tasa de retención del fármaco, sino también el diagnóstico. Así, Los pacientes con AR interrumpieron la terapia anti-TNF- α de manera más frecuente que los pacientes con SpA (APy EA), por ambos motivos, ineficacia y efectos adversos.

Los pacientes con AR tienen tasas de retención del fármaco más bajas, siendo las más bajas en los pacientes con AR de más de 65 años.

Por otro lado, cuando se analizan las tasas de ineficacia del anti-TNF- α en los cuatro grupos (AR 18-64 años y > 65 años; SpA 18-64 años y > 65 años) no se observaron diferencias significativas en el grupo de las SpA (AP y EA) entre ambos grupos de edad.

Estos resultados se deben probablemente a las características diferentes entre ambas enfermedades, a la influencia del TNF- α en la fisiopatología de cada enfermedad, a las características diferentes entre ambas poblaciones de pacientes, pero también a la existencia de menos alternativas terapéutica en el caso de las SpA (AP y EA).

La mayoría de los estudios publicados sobre eficacia y seguridad del tratamiento con terapia biológica en pacientes de edad avanzada incluyen pacientes en tratamiento con etanercept (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003; Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2006; Schiff, Yu *et al.* 2006), y existen algunos otros estudios que incluyen pacientes en tratamiento con infliximab (Chevillotte-Maillard, Ornetti *et al.* 2005) y adalimumab (Mariette 2006). En cuanto al diagnóstico, la mayor parte de la información publicada proviene principalmente de pacientes con AR, aunque en los estudios también se incluyen, en menor medida, pacientes con AP y EA. La mayoría de autores coinciden en observar una eficacia similar de los tratamientos anti TNF- α en los pacientes jóvenes y ancianos (Chevillotte-Maillard, Ornetti *et al.* 2005; Dabbous 2006; Mariette 2006; Schiff, Yu *et al.* 2006; Genevay, Finckh *et al.* 2007).

En el estudio que se presenta se incluyeron pacientes en tratamiento con alguno de estos tres fármacos anti-TNF- α y se observó que el patrón de eficacia y de toxicidad de los fármacos anti-TNF- α difiere entre los diferentes grupos de diagnóstico y de edad.

En cuanto a la seguridad, en el estudio que se presenta se constató una tasa de efectos adversos más alta en los pacientes mayores, con independencia del diagnóstico. En la literatura existen datos similares. Los estudios publicados que evalúan la seguridad de los pacientes mayores en tratamiento anti-TNF- α ponen de manifiesto una tasa de efectos adversos más alta, salvo en las reacciones locales a la inyección, cefalea, rinitis (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003), reacciones alérgicas (Genevay, Finckh *et al.* 2007) e infecciones respiratorias, que son más frecuentes en jóvenes (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003). En otros estudios se describe una tasa más alta de infecciones en pacientes de edad avanzada (Chevillotte-Maillard, Ornetti *et al.* 2005), que requirieron hospitalización (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003; Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2006); y en cuanto a las neoplasias, si bien se observan más en ancianos, la frecuencia es similar a la esperada por edad (Fleischmann, Baumgartner *et al.* 2003; Bathon, Fleischmann *et al.* 2006; Dabbous 2006).

Por otro lado, cabe constatar que existen estudios en los que se describen tasas similares de efectos adversos en pacientes jóvenes y de edad avanzada (Dabbous 2006; Mariette 2006; Schneeweiss, Setoguchi *et al.* 2007).

En el estudio que se presenta no se describieron efectos adversos atípicos en pacientes ancianos, ni efectos adversos de intensidad mayor, o no descritos en la población joven.

Es preciso tener presente que los datos del estudio que se presenta proceden de Biobadaser, que es un registro nacional de pacientes con enfermedades reumáticas que inician un tratamiento con fármacos biológicos. Esta base de datos se puso en marcha en febrero del año 2000 y en este momento dispone de datos de más de 8000 pacientes. Los pacientes que entran en el registro se siguen de manera prospectiva y se evalúan los efectos adversos que aparecen y los cambios de tratamiento.

Las bases de datos procedentes de registros de pacientes conllevan ciertas limitaciones. Para minimizar estas limitaciones se han buscado estrategias específicas.

La calidad de la información recogida en la base de datos utilizada en este estudio, Biobadaser, fue testada de manera repetida mediante auditorías externas de los centros participantes en la recogida de datos. Además, la calidad y consistencia de los datos ha sido promovida gracias a una definición clara de los objetivos del registro, a un número óptimo de variables a recoger y a un método fácil de recogida de datos que permitió verificar la consistencia de los datos. Además, los datos de Biobadaser 2.0 fueron validados llamando a los pacientes y verificando los datos y mediante auditorías *in situ*. La información fue precisa en el 92,6% de los casos y se corrigieron todos los datos ausentes e inconsistentes. Esta consistencia da validez a la interpretación de los datos y refuerza la relevancia del presente trabajo.

La retención de un fármaco puede ser tomada como un indicador de la efectividad del mismo en el contexto clínico de una enfermedad crónica, teniendo en cuenta ciertas limitaciones como el sesgo por indicación. La decisión de iniciar o finalizar un tratamiento, aún y a pesar de estar fundamentada en guías clínicas, se basa en el criterio clínico del reumatólogo por lo que es posible que los pacientes incluidos en esta cohorte puedan no ser representativos de la población general de enfermos

reumáticos. En relación a los pacientes de edad avanzada, este grupo suele ser el que presenta un mayor número de comorbilidades por lo que la prescripción de una terapia biológica se debe hacer con cautela. Por este motivo, los pacientes de edad avanzada incluidos en esta cohorte podrían corresponder a un subgrupo de pacientes más sanos, dado que no fueron elegidos para recibir el fármaco de manera aleatorizada, si no de acuerdo al criterio clínico de su reumatólogo.

En el mismo sentido, determinar el motivo de retirada de un fármaco puede variar de un ensayo clínico a un estudio observacional. Es posible que en algunas ocasiones el fármaco se suspendiera en pacientes que tuvieron a la vez una toxicidad leve y un efecto terapéutico pobre. En la cohorte estudiada, el motivo de retirada del fármaco descrito para cada paciente puede haber diferido de un reumatólogo a otro.

No obstante, los hallazgos obtenidos proporcionan una información importante dado que proceden de una cohorte de largo tiempo de seguimiento, con un amplio número de pacientes, y con una información con datos consistentes dentro del contexto de la práctica clínica.

Se debe ser precavido, a la hora de tratar a los pacientes de edad avanzada con antagonistas del TNF- α , dado que presentan con mayor frecuencia efectos adversos (Chan, Nicklason *et al.* 2001).

Los efectos adversos más frecuentes son las infecciones (Galloway, Hyrich *et al.* 2011) que son más difíciles de prevenir en estos pacientes, porque la vacunación es menos efectiva que en los pacientes jóvenes. Otros efectos secundarios están relacionados con las comorbilidades y con la interacción de fármacos (Hohl, Dankoff *et al.* 2001). En el estudio que se presenta, la hipertensión y el tratamiento con glucocorticoides fueron factores asociados con efectos adversos que comportaron la interrupción del tratamiento.

Por otro lado, la inhibición del anti-TNF en los pacientes de edad avanzada puede tener efectos beneficiosos, dado que los niveles de TNF elevados se han correlacionado con la mortalidad y con la depresión (Chen, Hsieh *et al.* 2009; Cerri, Arosio *et al.* 2010). De hecho, existe cada vez más evidencia de que los pacientes de edad avanzada pueden

beneficiarse de un tratamiento agresivo, tanto como los pacientes jóvenes.

6 Conclusiones

6.1 Trabajo nº 1

1. Los pacientes con AP presentan una elevada prevalencia de psoriasis moderada-grave.
2. La psoriasis moderada-grave es más frecuente en las mujeres que en los varones.
3. Los pacientes con AP afectos de una psoriasis moderada-grave presentan unas características clínicas diferenciales respecto a los pacientes afectos de una psoriasis leve, tales como una mayor prevalencia de onicopatía y del patrón articular de afección axial y una superior frecuencia de uso de terapias biológicas.

6.2 Trabajo nº 2

4. Los pacientes con AP presentan una DMO similar a la de la población general.
5. Los pacientes con AP presentan una baja prevalencia de osteoporosis. Ésta es más frecuente en las mujeres posmenopáusicas que en los varones y en las mujeres premenopáusicas.
6. Los pacientes con AP presentan una baja prevalencia de fracturas de bajo impacto con repercusión clínica; estas acontecen en la gran mayoría de los

casos en las mujeres posmenopáusicas.

6.3 Trabajo nº 3

7. Los pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 64 años de edad, presentan una mayor tasa de retención del tratamiento con anti-TNF- α que los pacientes mayores de 65 años.
8. Existen diferencias en cuanto a las causas de suspensión del tratamiento con anti-TNF- α entre los pacientes jóvenes y los de edad avanzada. Los pacientes más jóvenes suspenden el tratamiento fundamentalmente por ineficacia mientras que los pacientes de edad avanzada suspenden el tratamiento fundamentalmente por la aparición de efectos secundarios.
9. Los pacientes con AR suspenden el tratamiento con anti-TNF- α más frecuentemente que los pacientes afectados de SpA (AP y EA), tanto por ineficacia como por la aparición de efectos adversos.
10. La edad superior a los 65 años, el diagnóstico de AR, el uso de glucocorticoides y la presencia concomitante de hipertensión arterial son factores que predicen la interrupción del tratamiento por efectos adversos. La edad inferior a los 65 años predice la interrupción del tratamiento por falta de eficacia.

7 Bibliografía

- Abu-Shakra, M., D. D. Gladman, et al. (1995). "Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome." J Rheumatol **22**(2): 241-245.
- Ahlehoff, O., G. H. Gislason, et al. (2011). "Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study." J Intern Med **270**(2): 147-157.
- Alamanos, Y., N. G. Papadopoulos, et al. (2003). "Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001." J Rheumatol **30**(12): 2641-2644.
- Alenius, G. M., B. Stenberg, et al. (2002). "Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire." J Rheumatol **29**(12): 2577-2582.
- Ali, Y., B. D. Tom, et al. (2007). "Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time." Arthritis Rheum **56**(8): 2708-2714.
- Antoni, C. E., A. Kavanaugh, et al. (2005). "Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT)." Arthritis Rheum **52**(4): 1227-1236.
- Antoni, C. E., A. Kavanaugh, et al. (2008). "Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT)." J Rheumatol **35**(5): 869-876.
- Attia, E. A., A. Khafagy, et al. (2011). "Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity." Int J Dermatol **50**(1): 30-35.
- Baranauskaite, A., H. Raffayova, et al. (2012). "Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study." Ann Rheum Dis **71**(4): 541-548.
- Barracough, D., Russell AS, Percy JS (1977). "Psoriatic spondylitis: a clinical, radiological, and scintiscan survey." J Rheumatol **4**(3): 282-287.
- Bathon, J. M., R. M. Fleischmann, et al. (2006). "Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis." J Rheumatol **33**(2):

234-243.

Black, R. L., W. M. O'Brien, et al. (1964). "Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double blind study on 21 patients." JAMA **189**: 743-747.

Bogliolo, L., C. Alpini, et al. (2005). "Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis." J Rheumatol **32**(3): 511-515.

Borman, P., S. Babaoglu, et al. (2008). "Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis." Clin Rheumatol **27**(4): 443-447.

Brockbank, J. E., M. Stein, et al. (2005). "Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity?" Ann Rheum Dis **64**(2): 188-190.

Buckley, C., C. Cavill, et al. (2010). "Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK." J Rheumatol **37**(10): 2141-2144.

Canete, J. D., J. R. Rodriguez, et al. (2003). "Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases." Semin Arthritis Rheum **32**(6): 378-387.

Cantini, F., L. Niccoli, et al. (2010). "Psoriatic arthritis: a systematic review." Int J Rheum Dis **13**(4): 300-317.

Carmona Ortells, L. and E. Loza Santamaria (2010). "[Management of spondyloarthritis (ESPOGUIA): methodology and general data from the document]." Reumatol Clin **6 Suppl 1**: 1-5.

Cerri, A. P., B. Arosio, et al. (2010). "The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-alpha gene and the risk of major depression in the elderly." Int J Geriatr Psychiatry **25**(3): 219-223.

Ciranni, R., Garbini F, Neri E, Melai L, Giusti L, Fornaciari G (2002). ""Braids Lady" of Arezzo. A case of rheumatoid arthritis in a 16th century mummy." Clin Exp Rheumatol(20): 745-752.

Clegg, D. O., D. J. Reda, et al. (1996). "Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study." Arthritis Rheum **39**(12): 2013-2020.

Coates, L. C., T. Aslam, et al. (2013). "Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study)." Br J Dermatol **168**(4): 802-807.

- Coates, L. C., J. Fransen, et al. (2010). "Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment." Ann Rheum Dis **69**(1): 48-53.
- Coates, L. C., A. Mumtaz, et al. (2011). "Development of a disease severity and responder index for psoriatic arthritis (PsA)--report of the OMERACT 10 PsA special interest group." J Rheumatol **38**(7): 1496-1501.
- Cohen, M. R., D. J. Reda, et al. (1999). "Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies." J Rheumatol **26**(8): 1752-1756.
- Combe, B., P. Goupille, et al. (1996). "Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study." Br J Rheumatol **35**(7): 664-668.
- Chan, M., F. Nicklason, et al. (2001). "Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly." Intern Med J **31**(4): 199-205.
- Chandran, V., C. T. Schentag, et al. (2009). "Familial aggregation of psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **68**(5): 664-667.
- Chandran, V., C. T. Schentag, et al. (2007). "Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis." Arthritis Rheum **57**(8): 1560-1563.
- Chen, D. Y., T. Y. Hsieh, et al. (2009). "Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease." Gerontology **55**(3): 250-258.
- Chevillotte-Maillard, H., P. Ornetti, et al. (2005). "Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population." Rheumatology (Oxford) **44**(5): 695-696.
- D'Angelo, S., G. A. Mennillo, et al. (2009). "Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis." J Rheumatol **36**(2): 368-370.
- Dabbous, O., Rahman MI1, Gilmer K1, Yano T2, Nogami Y2, Arjunji R1, Thompson H1, Tang B1, Takeuchi T3, Koike T4. 1Centocor, Inc., Horsham, PA; 2Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka, Japan; 3Saitama Medical Center, Kawagoe, Japan; 4Hokkaido University, Sapporo, Japan. (2006). "Impact of Age on Outcomes of Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Infliximab: The Post

Marketing Surveillance Trial." [Abstract ACR](#).

Dheda, K., B. Cassim, et al. (2004). "A comparison of bone mineral density in Indians with psoriatic polyarthritis and healthy Indian volunteers." [Clin Rheumatol](#) **23**(1): 89.

Dougados, M., S. van der Linden, et al. (1995). "Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study." [Arthritis Rheum](#) **38**(5): 618-627.

Dougados, M., S. van der Linden, et al. (1991). "The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy." [Arthritis Rheum](#) **34**(10): 1218-1227.

Dreiherr, J., D. Weitzman, et al. (2009). "Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association?" [J Invest Dermatol](#) **129**(7): 1643-1649.

Eastmond, C. J. (1994). "Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens." [Baillieres Clin Rheumatol](#) **8**(2): 263-276.

Espinoza, L. R., L. Zakraoui, et al. (1992). "Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy." [J Rheumatol](#) **19**(6): 872-877.

Farr, M., G. D. Kitis, et al. (1990). "Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study." [Br J Rheumatol](#) **29**(1): 46-49.

Fernandez Sueiro, J. L., X. Juanola Roura, et al. (2011). "[Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis]." [Reumatol Clin](#) **7**(3): 179-188.

Filippini, M., C. Bazzani, et al. (2010). "Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study." [Clin Rev Allergy Immunol](#) **38**(2-3): 90-96.

Fleischmann, R., S. W. Baumgartner, et al. (2006). "Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases." [Ann Rheum Dis](#) **65**(3): 379-384.

Fleischmann, R. M., S. W. Baumgartner, et al. (2003). "Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results." [J Rheumatol](#) **30**(4): 691-696.

Fournie, B., L. Crognier, et al. (1999). "Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients." [Rev Rhum Engl Ed](#) **66**(10): 446-

456.

Fraga, N. A., F. Oliveira Mde, et al. (2012). "Psoriasis and uveitis: a literature review." An Bras Dermatol **87**(6): 877-883.

Fransen, J., C. Antoni, et al. (2006). "Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors." Ann Rheum Dis **65**(10): 1373-1378.

Fraser, A. D., A. W. van Kuijk, et al. (2005). "A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **64**(6): 859-864.

Fraser, S. M., R. Hopkins, et al. (1993). "Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis." Br J Rheumatol **32**(10): 923-925.

Frediani, B., A. Allegri, et al. (2001). "Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis." J Rheumatol **28**(1): 138-143.

Galloway, J. B., K. L. Hyrich, et al. (2011). "Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly." Rheumatology (Oxford) **50**(1): 124-131.

Gelfand, J. M., D. D. Gladman, et al. (2005). "Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States." J Am Acad Dermatol **53**(4): 573.

Gelfand, J. M., R. S. Stern, et al. (2005). "The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study." J Am Acad Dermatol **52**(1): 23-26.

Genevay, S., A. Finckh, et al. (2007). "Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study." Arthritis Rheum **57**(4): 679-685.

Genovese, M. C., P. J. Mease, et al. (2007). "Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy." J Rheumatol **34**(5): 1040-1050.

Gladman, D., Anhorn KB, Schachte RK, Mevart H. (1986). "HLA antigens in psoriatic

- arthritis." J Rheumatol **13**: 586-692.
- Gladman, D., C. Antoni, et al. (2005). "Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome." Ann Rheum Dis **64 Suppl 2**: ii14-17.
- Gladman D, S. R., Russell ML, Thorne JC, Schachter RK (1987). "Psoriatic arthritis (PSA) an analysis of 220 patients." Q J Med(62): 127-141.
- Gladman, D. D. (2004). "Psoriatic arthritis." Dermatol Ther **17**(5): 350-363.
- Gladman, D. D., M. Ang, et al. (2009). "Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **68**(7): 1131-1135.
- Gladman, D. D., P. Helliwell, et al. (2004). "Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures." Arthritis Rheum **50**(1): 24-35.
- Gladman, D. D., P. J. Mease, et al. (2007). "Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial." Arthritis Rheum **56**(2): 476-488.
- Gladman, D. D., P. J. Mease, et al. (2007). "Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis." J Rheumatol **34**(5): 1167-1170.
- Gladman, D. D., C. T. Schentag, et al. (2009). "Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS)." Ann Rheum Dis **68**(4): 497-501.
- Gladman, D. D., B. D. Tom, et al. (2010). "Informing response criteria for psoriatic arthritis (PsA). II: Further considerations and a proposal--the PsA joint activity index." J Rheumatol **37**(12): 2559-2565.
- Gossec, L., J. S. Smolen, et al. (2012). "European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies." Ann Rheum Dis **71**(1): 4-12.
- Guillemin, F., A. Saraux, et al. (2003). "Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers." Ann Rheum Dis **62**(10): 957-963.
- Gupta, A. K., J. S. Grober, et al. (1995). "Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial." J Rheumatol **22**(5): 894-898.

- Han, C., D. W. Robinson, Jr., et al. (2006). "Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis." J Rheumatol **33**(11): 2167-2172.
- Harrison B, J., Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP (1997). "Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis." J Rheumatol **24**: 1744-1749.
- Harrison, B. J., C. E. Hutchinson, et al. (2002). "Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **61**(11): 1007-1011.
- Hellgren, L. (1969). "Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations." Acta rheumatol Scand **15**: 316-326.
- Helliwell P, M. A., Peters M, Barker M, Wright V (1991). "A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis." Br J Rheumatol **30**: 339-345.
- Helliwell, P. S., O. Fitzgerald, et al. (2012). "Development of composite measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting." J Rheumatol **39**(2): 398-403.
- Helliwell, P. S., O. Fitzgerald, et al. (2012). "GRAPPA Responder Index Project (GRACE): a report from the GRAPPA 2011 annual meeting." J Rheumatol **39**(11): 2196-2197.
- Heuft-Dorenbosch, L., A. Spoorenberg, et al. (2003). "Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis." Ann Rheum Dis **62**(2): 127-132.
- Hofbauer, L. C., M. Schoppet, et al. (2006). "Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis." Rheumatology (Oxford) **45**(10): 1218-1222.
- Hohl, C. M., J. Dankoff, et al. (2001). "Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department." Ann Emerg Med **38**(6): 666-671.
- Hugh Little; J.N. Harvie, R. S. L. (1975). "Psoriatic arthritis in severe psoriasis." Can Med Assoc J(112): 317-319.
- Husni, M. E., K. H. Meyer, et al. (2007). "The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool." J Am Acad Dermatol **57**(4): 581-587.

- Ibrahim, G. H., M. H. Buch, et al. (2009). "Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire." Clin Exp Rheumatol **27**(3): 469-474.
- Jamnitski, A., I. M. Visman, et al. (2011). "Prevalence of cardiovascular diseases in psoriatic arthritis resembles that of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **70**(5): 875-876.
- Jandus, C., G. Bioley, et al. (2008). "Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides." Arthritis Rheum **58**(8): 2307-2317.
- Jones S, M., Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ, (1994). "Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease." Br J Rheumatol **33**: 834-839.
- Kaipainen-Seppanen, O., K. Aho, et al. (1996). "Shift in the incidence of rheumatoid arthritis toward elderly patients in Finland during 1975-1990." Clin Exp Rheumatol **14**(5): 537-542.
- Kaltwasser, J. P., P. Nash, et al. (2004). "Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial." Arthritis Rheum **50**(6): 1939-1950.
- Kane, D., L. Stafford, et al. (2003). "A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience." Rheumatology (Oxford) **42**(12): 1460-1468.
- Karason, A., J. E. Gudjonsson, et al. (2003). "A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting." Am J Hum Genet **72**(1): 125-131.
- Kavanaugh, A., G. G. Krueger, et al. (2007). "Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial." Ann Rheum Dis **66**(4): 498-505.
- Kavanaugh, A., I. McInnes, et al. (2009). "Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study." Arthritis Rheum **60**(4): 976-986.
- Kavanaugh, A., I. B. McInnes, et al. (2012). "Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active

- psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study." Ann Rheum Dis.
- Kavanaugh, A., D. van der Heijde, et al. (2012). "Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum **64**(8): 2504-2517.
- Khraishi, M., I. Landells, et al. (2010). "The self-administered Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (PASQ): A sensitive and specific tool for the diagnosis of early and established psoriatic arthritis." Psoriasis Forum **16**(2): 9-16.
- Koller, M. D., D. Aletaha, et al. (2009). "Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients." Rheumatology (Oxford) **48**(12): 1575-1580.
- Korendowych, E., P. Owen, et al. (2005). "The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis." Rheumatology (Oxford) **44**(8): 1056-1060.
- Kragballe, K., E. Zachariae, et al. (1983). "Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study." Acta Derm Venereol **63**(2): 165-167.
- Lambert, J. R. and V. Wright (1976). "Eye inflammation in psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **35**(4): 354-356.
- Leczinsky, C. (1948). "The incidence of arthropathy in a ten year series of psoriasis cases." Acta Derm Venereol **28**: 483-487.
- Leipe, J., M. Grunke, et al. (2010). "Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis." Arthritis Rheum **62**(10): 2876-2885.
- Leung, Y. Y., L. S. Tam, et al. (2010). "Evaluation of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in the Chinese population." Rheumatology (Oxford) **49**(1): 112-115.
- Lomholt, G. (1963). Psoriasis: Prevalence, Spontaneous course and Genetics: a census Study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands. Copenhagen, G. E. C.
- Lories, R. (2011). "The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis." Nat Rev Rheumatol **7**(12): 700-707.
- Lories, R. J. and K. de Vlam (2012). "Is psoriatic arthritis a result of abnormalities in acquired or innate immunity?" Curr Rheumatol Rep **14**(4): 375-382.

- Lurati, A., M. Marrazza, et al. (2010). "Safety of etanercept in elderly subjects with rheumatoid arthritis." Biologics **4**: 1-4.
- Luxembourg, A., H. Cailla, et al. (1987). "Do viruses play an etiologic role in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis?" Clin Immunol Immunopathol **45**(2): 292-295.
- Macchioni, P., L. Boiardi, et al. (1998). "The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporin-A." Rheumatol Int **18**(1): 27-33.
- Madland, T. M., E. M. Apalset, et al. (2005). "Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway." J Rheumatol **32**(10): 1918-1922.
- Mander, M., J. M. Simpson, et al. (1987). "Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis." Ann Rheum Dis **46**(3): 197-202.
- Mariette, X., Tony HP2, Ballina-Garcia FJ3, Hartz D4, Kary S4, Kupper H4. 1Centre Hospitalier de Bicêtre, le Kremlin Bicêtre, France; 2Medical Clinic II, Wuerzburg, Germany; 3Hospital Central, Oviedo, Spain; 4Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany. (2006). "Treatment with Adalimumab (Humira®) is Well-Tolerated and Efficacious in Patients with Active RA in Various Age Groups Including Patients with Late-Onset RA: Subanalysis of 6610 Patients in the ReAct Trial. ." Abstract ACR 2006.
- Marsal, S., L. Armadans-Gil, et al. (1999). "Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis." Rheumatology (Oxford) **38**(4): 332-337.
- Massara, A., Govoni M, Trotta F. Section of Rheumatology. Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy (2007). "High incidence of serious adverse events among elderly rheumatoid patients receiving monoclonal antibodies anti-TNF alpha. ." Abstract EULAR
- McGonagle, D. (2009). "Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease." J Eur Acad Dermatol Venereol **23 Suppl 1**: 9-13.
- McGonagle, D., P. G. Conaghan, et al. (1999). "Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on." Arthritis Rheum **42**(6): 1080-1086.
- McGonagle, D., W. Gibbon, et al. (1998). "Characteristic magnetic resonance

- imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy." Arthritis Rheum **41**(4): 694-700.
- McGonagle, D., R. J. Lories, et al. (2007). "The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond." Arthritis Rheum **56**(8): 2482-2491.
- Mease, P. J. (2008). "Assessment tools in psoriatic arthritis." J Rheumatol **35**(7): 1426-1430.
- Mease, P. J., D. D. Gladman, et al. (2005). "Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum **52**(10): 3279-3289.
- Mease, P. J., B. S. Goffe, et al. (2000). "Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial." Lancet **356**(9227): 385-390.
- Mease, P. J., A. J. Kivitz, et al. (2006). "Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept." J Rheumatol **33**(4): 712-721.
- Mease, P. J., A. J. Kivitz, et al. (2004). "Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression." Arthritis Rheum **50**(7): 2264-2272.
- Mease, P. J., P. Ory, et al. (2009). "Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT)." Ann Rheum Dis **68**(5): 702-709.
- Mok, C. C., G. T. Ko, et al. (2011). "Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **63**(2): 195-202.
- Moll, J. M., Wright V (1973). "Familial occurrence of psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **32**: 181-201.
- Moll, J. M., Wright V. (1973). "Psoriatic arthritis." Semin Arthritis Rheum **3**: 55-78.
- Mumtaz, A., P. Gallagher, et al. (2011). "Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **70**(2): 272-277.
- Myers, A., L. J. Kay, et al. (2005). "Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis

- within sibships." Rheumatology (Oxford) **44**(6): 773-776.
- Narvaez, J., J. A. Narvaez, et al. (2012). "Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease?" Semin Arthritis Rheum **42**(3): 234-245.
- Njobvu, P. and P. McGill (2000). "Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia." J Rheumatol **27**(7): 1699-1702.
- Nolla, J. M., J. Fiter, et al. (1999). "Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis." Rev Rhum Engl Ed **66**(10): 457-461.
- Nolla, J. M., C. Gomez-Vaquero, et al. (2001). "Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 Patients diagnosed over a 10 year period." J Rheumatol **28**(10): 2289-2293.
- Noordenbos, T., N. Yeremenko, et al. (2012). "Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis." Arthritis Rheum **64**(1): 99-109.
- Olivieri, I., L. Barozzi, et al. (1997). "Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging." J Rheumatol **24**(5): 926-930.
- Paiva, E. S., D. C. Macaluso, et al. (2000). "Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **59**(1): 67-70.
- Pasero, G. and P. Marson (2006). "The antiquity of psoriatic arthritis." Clin Exp Rheumatol **24**(4): 351-353.
- Pattison, E., B. J. Harrison, et al. (2008). "Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study." Ann Rheum Dis **67**(5): 672-676.
- Pedersen, O. B., A. J. Svendsen, et al. (2008). "On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins." Ann Rheum Dis **67**(10): 1417-1421.
- Pedreira, P. G., M. M. Pinheiro, et al. (2011). "Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis." Arthritis Res Ther **13**(1): R16.

- Peloso PM, H. P., Reeder B (1997). "The psoriasis and arthritis questionnaire (PAQ) in detection of arthritis among patients with psoriasis." Arthritis Rheum **40**(S64).
- Peters, M. J., D. P. Symmons, et al. (2010). "EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis." Ann Rheum Dis **69**(2): 325-331.
- Punzi, L., M. Pianon, et al. (1999). "Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease." Ann Rheum Dis **58**(4): 226-229.
- Radovits, B. J., W. Kievit, et al. (2009). "Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **68**(9): 1470-1473.
- Radtke, M. A., K. Reich, et al. (2009). "Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey." J Eur Acad Dermatol Venereol **23**(6): 683-691.
- Rahman, P., D. D. Gladman, et al. (1999). "Excessive paternal transmission in psoriatic arthritis." Arthritis Rheum **42**(6): 1228-1231.
- Ranza, R., A. Marchesoni, et al. (1993). "Methotrexate in psoriatic polyarthritis." J Rheumatol **20**(10): 1804-1805.
- Raychaudhuri, S. K., S. Chatterjee, et al. (2010). "Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis." Metab Syndr Relat Disord **8**(4): 331-334.
- Reddy, S. M., A. P. Anandarajah, et al. (2010). "Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry." J Rheumatol **37**(12): 2566-2572.
- Reece, R. J., J. D. Canete, et al. (1999). "Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **42**(7): 1481-1484.
- Reich, K., K. Kruger, et al. (2009). "Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis." Br J Dermatol **160**(5): 1040-1047.

- Resnick, D. and D. Kransdorf (2004). Psoriatic arthritis. Bone and Joint Imaging, Saunders.
- Riesco, M., F. Manzano, et al. (2013). "Osteoporosis in psoriatic arthritis: an assessment of densitometry and fragility fractures." Clin Rheumatol.
- Ritchlin, C. T., S. A. Haas-Smith, et al. (2003). "Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis." J Clin Invest **111**(6): 821-831.
- Ritchlin, C. T., A. Kavanaugh, et al. (2009). "Treatment recommendations for psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **68**(9): 1387-1394.
- Rothschild, B. M. (2002). "Not The Lucy, not the one." Clin Exp Rheumatol **20**: 741-743.
- Rothschild, B. M., C. Pingitore, et al. (1998). "Dactylitis: implications for clinical practice." Semin Arthritis Rheum **28**(1): 41-47.
- Salvarani, C., P. Macchioni, et al. (2001). "A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis." J Rheumatol **28**(10): 2274-2282.
- Scarpa, R., C. Biondi Oriente, et al. (1997). "The classification of psoriatic arthritis: what will happen in the future?" J Am Acad Dermatol **36**(1): 78-83.
- Scarpa, R., E. Cosentini, et al. (2003). "Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis "sine psoriasis"." J Rheumatol **30**(12): 2638-2640.
- Scarpa, R., A. Del Puente, et al. (1992). "Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **51**(1): 78-79.
- Scarpa, R., P. Oriente, et al. (1984). "Psoriatic arthritis in psoriatic patients." Br J Rheumatol **23**(4): 246-250.
- Scarpa, R., R. Peluso, et al. (2008). "The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate." Clin Rheumatol **27**(7): 823-826.
- Scarpa, R., E. Soscia, et al. (2006). "Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis." J Rheumatol **33**(7): 1315-1319.

- Schiff, M. H., E. B. Yu, et al. (2006). "Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies." Drugs Aging **23**(2): 167-178.
- Schneeweiss, S., S. Setoguchi, et al. (2007). "Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **56**(6): 1754-1764.
- Schoels, M., D. Aletaha, et al. (2010). "Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **69**(8): 1441-1447.
- Shbeeb, M., K. M. Uramoto, et al. (2000). "The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991." J Rheumatol **27**(5): 1247-1250.
- Sociedad Española de Reumatología. (2009). "Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis (ESPOGUIA)." Guías de Práctica Clínica SER Retrieved 29/1/14, from http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/artritis_psoriasica_7/consideraciones_generales.php.
- Stern, R. S. (1985). "The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis." J Rheumatol **12**: 315-320.
- Sterry, W., J. P. Ortonne, et al. (2010). "Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial." BMJ **340**: c147.
- Tam, L. S., B. Tomlinson, et al. (2008). "Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation." Rheumatology (Oxford) **47**(5): 718-723.
- Tan, A. L., M. Benjamin, et al. (2007). "The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis--a high-resolution MRI and histological study." Rheumatology (Oxford) **46**(2): 253-256.
- Tan, A. L. and D. McGonagle (2010). "Psoriatic arthritis: correlation between imaging and pathology." Joint Bone Spine **77**(3): 206-211.
- Taylor, W., D. Gladman, et al. (2006). "Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study." Arthritis Rheum **54**(8): 2665-2673.

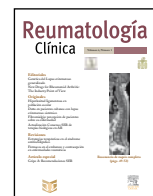
- Tinazzi, I., S. Adami, et al. (2012). "The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis." Rheumatology (Oxford) **51**(11): 2058-2063.
- Torre Alonso, J. C., A. Rodriguez Perez, et al. (1991). "Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients." Br J Rheumatol **30**(4): 245-250.
- Trontzas, P., A. Andrianakos, et al. (2005). "Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study." Clin Rheumatol **24**(6): 583-589.
- van Kuijk, A. W., J. DeGroot, et al. (2010). "Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo." PLoS One **5**(9).
- van Romunde, L. K., H. A. Valkenburg, et al. (1984). "Psoriasis and arthritis. I. A population study." Rheumatol Int **4**(2): 55-60.
- Vasey, F. B. and L. R. Espinoza (1984). Psoriatic arthritis. Spondyloarthropathies. A. Calin. Orlando, Grune and Stratton: 151-185.
- Weigle, N. and S. McBane (2013). "Psoriasis." Am Fam Physician **87**(9): 626-633.
- Williamson, L., N. Dalbeth, et al. (2004). "Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked." Rheumatology (Oxford) **43**(6): 790-794.
- Williamson, L., J. L. Dockerty, et al. (2004). "Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis." Rheumatology (Oxford) **43**(1): 85-88.
- Willkens, R. F., H. J. Williams, et al. (1984). "Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis." Arthritis Rheum **27**(4): 376-381.
- Wong, K., D. D. Gladman, et al. (1997). "Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death." Arthritis Rheum **40**(10): 1868-1872.
- Wright, V. (1959). "Psoriasis and arthritis: a comparative study of rheumatoid arthritis, psoriasis and arthritis associated with psoriasis." Arch Dermatol **80**: 27-35.

- Wright, V., Roberts MC, Hill AG (1979). "Dermatological manifestations in psoriatic arthritis: a follow-up study." Acta Derm Venereol **59**: 235-240.
- Zachariae, H. and E. Zachariae (1987). "Methotrexate treatment of psoriatic arthritis." Acta Derm Venereol **67**(3): 270-273.
- Zias, J. and P. Mitchell (1996). "Psoriatic arthritis in a fifth-century Judean desert monastery." Am J Phys Anthropol **101**: 491-502.
- Zink, A., K. Thiele, et al. (2006). "Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis." J Rheumatol **33**(1): 86-90.
- Zisman, D., L. Eder, et al. (2012). "Clinical and demographic characteristics of patients with psoriatic arthritis in northern Israel." Rheumatol Int **32**(3): 595-600.

8 Otros trabajos relacionados con el proyecto

8.1 Revisión sistemática: eficacia y seguridad del tratamiento con anti-TNF en el paciente de edad avanzada. *Reumatol Clin* 2011; 7: 104 – 112.

Base de datos: *Index medicus/MEDLINE*



Original article

Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients

Noemi Busquets,^{a,*} Loreto Carmona,^b Xavier Surís^a

^aServicio de Reumatología, Hospital de Granollers, Granollers, Barcelona, Spain

^bUnidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received August 6, 2009

Accepted February 10, 2010

Keywords:

Anti-TNF

Elderly

Safety

Efficacy

Biological therapy

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the safety and efficacy of anti-TNF treatments in elderly patients with rheumatic diseases is similar than the safety and efficacy of the same drugs in younger patients.

Methods: Systematic review. We performed a systematic search in MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Ovid), and the Cochrane Library Plus. Abstracts published in the American and European rheumatology congresses and articles in Reumatología Clínica were also reviewed.

Results: Ten studies fulfilled the inclusion criteria. Studies show a similar efficacy in elderly and younger patients. The differences between the young and the elderly regarding DAS28 reductions before and after are very small: 0.04 in the Geneway et al study and 0.0 in the Mariette et al study, as well as in the before and after HAQ: 0.04 (Geneway et al), 0.18 (Schiff et al) and 0.06 (Mariette et al). Adverse events reported in elderly and younger patients are 83.3% and 77.1% respectively with etanercept, as reported by Fleischmann; 27.2% vs 12.5%, $P=0.19$, as reported by Chevillotte, and the rate of withdrawal due to an adverse event was 57.8% vs 29.2% with infliximab, $P=0.03$, 36% vs 15% $P=0.06$ with adalimumab and 10.3% and 9.5%, with no significant P value, as reported by Massara.

Conclusions: The information to assess the efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients was obtained in all cases from sub analyses and therefore bias is possible. We can say, with a low to moderate level of evidence, that elderly patients undergoing anti-TNF treatments have a higher number of adverse events, and similar efficacy, when compared with younger patients.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Revisión sistemática: eficacia y seguridad del tratamiento anti-TNF en pacientes ancianos

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la seguridad y la eficacia de los tratamientos anti TNF en pacientes ancianos con enfermedades reumáticas inflamatorias son similares a la seguridad y eficacia en pacientes jóvenes.

Métodos: Revisión sistemática. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (vía Pubmed), Embase (vía Ovid) y Cochrane Library Plus, abstracts publicados en los congresos americano y europeo de reumatología y artículos publicados en Reumatología Clínica.

Resultados: Diez estudios cumplían los criterios de inclusión. Los estudios coinciden en una eficacia similar en jóvenes y ancianos. Las diferencias en la reducción del DAS28 de antes y después entre jóvenes y ancianos son muy pequeñas: 0,04 en el estudio de Geneway et al y 0,0 en el de Mariette et al; así como en el HAQ de antes y después: 0,04 (Geneway et al), 0,18 (Schiff et al) y 0,06 (Mariette et al).

Los efectos adversos descritos en ancianos y jóvenes respectivamente son de 83,3% y 77,1% con etanercept, según Fleischmann; 27,2% vs. 12,5%, $p = 0,19$, según Chevillotte; y 57,8% vs. 29,2% con infliximab, $p = 0,03$, 36% vs. 15%, $p = 0,01$ con adalimumab y de 10,3% vs. 9,5% con etanercept, p no significativa, según Massara.

Conclusiones: La información para evaluar la eficacia y seguridad de los anti TNF en ancianos procede de sub-análisis y por tanto se encuentra sujeta a sesgos. Podemos decir, con un nivel de evidencia bajo o moderado, que los ancianos presentan más acontecimientos adversos y similar eficacia que en los no ancianos cuando se tratan con agentes anti TNF.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Palabras clave:

Anti TNF

Ancianos

Seguridad

Eficacia

Terapia biológica

* Corresponding author.

E-mail address: noemibp76@hotmail.com (N. Busquets).

Introduction

The prognosis of patients with inflammatory joint diseases has greatly improved in the last few years, thanks mainly to the introduction of biological therapies. We are more and more conscious that many patients affected by an inflammatory arthropathy will present radiological, functional and social deterioration during their illness. That is why disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) treatment is set up as soon as possible to reduce damage. Approximately a third of patients do not respond to conventional DMARD treatment, so they consequently receive some type of biological therapy. These treatments present side effects that we should be aware of.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that affects 0.5%–1% of the population.¹ Although the greatest incidence of rheumatoid arthritis is seen in the group between 30–50 years old, approximately 20%–30% of RA patients are diagnosed after they are 60 years old; given that it is a chronic illness, epidemiological studies show that RA prevalence is greater in a population over 65 years old, with the mean age for our sample RA populations being 60–65 years old.² Something similar occurs in the case of psoriatic arthritis (PA) and ankylosing spondylitis (AS). These two diseases normally appear before the age of 40 and are unusual after 65 years old, but being chronic illnesses, which rarely remit for long, they continue during the whole of the person's life.

Despite the fact that elderly patients are the largest group, they are frequently excluded from clinical trials. That explains why little information on the efficacy and safety of these treatments in elderly people is available.

The likelihood of there being adverse effects in an elderly population is increased, due to changes in their metabolism. Elderly patients also present more comorbidities, which require concomitant treatment, entailing a greater probability of drug interaction.

As quite a significant number of RA patients having rheumatology surgeries are in the age range of over 65 years old, it is important to be able to reply to the question of whether the benefit risk ratio of anti-TNF therapies is maintained in this group.

Methods

A systematic review was undertaken to assess whether the efficacy and safety of anti-TNF treatments are similar in elderly patients to those of young patients. A reviewer (NB) designed the search strategy carried out the study selection and collected all the data, under the supervision of somebody else with experience (LC).

The criteria used for study selection in this review were as follows: 1) by patient type, which would include the elderly (over 65 years old) in the study groups for RA, AS, and PA; 2) by study type, in which there were no limitations, except narrative reviews and case series of fewer than 10 patients; and 3) by measured results, which would include efficacy and safety measures.

Search strategy

A bibliographical search was carried out (available in the annex) on Medline via Pubmed (1976–September 2008) and Embase via Ovid (1980–September 2008). The search included terms that identified the different anti-TNFs and also included terms that defined the elderly. The search was limited to humans and articles in Spanish, English, and French. The terms infliximab, etanercept, adalimumab and elderly were also introduced as searches in the Cochrane Library. Abstracts presented at American College of Rheumatology (ACR) (2002–2007) and European League against Rheumatism (EULAR) (2002–2008) congresses were reviewed, as well as articles published on anti-TNF in *Reumatología Clínica*

(2005–2008). Only abstracts that were available on-line at the time of the review were included.

Study selection

Taking these inclusion criteria into account, an initial selection was made of the studies recovered by the search strategies starting from titles and continuing with a summary selection. All the articles whose summary showed that the article could contain information needed for the review, as well as those with a doubtful title and without a summary, were obtained for the detailed study. Once the articles had been recovered, the reference lists were reviewed to check if possibly related articles existed that were not recovered by the search strategy.

Quality assessment and evidence level

The initial intention was to include any format, not only clinical trials. However, given that there were no horizontal scales that allow all designs to be assessed, we decided to set up quality control according to the specific parameters of design type. The evidence level for each study was consequently set up based on the Evidence levels for the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.³ According to this scale, the levels for questions on efficacy and security would be as follows:

- 1a) systematic review of clinical trials with homogeneity
- 1b) individual clinical trial with a narrow confidence interval
- 1c) clinical trial with an “all or none” result
- 2a) systematic review of cohort studies with homogeneity
- 2b) individual study of cohorts or poor quality clinical trial (e.g., <80% follow-up)
- 2c) investigation on health results, ecological studies
- 3a) systematic review of case control studies with homogeneity
- 3b) individual case control study
- 4) series of cohort cases and studies or poor quality control cases
- 5) expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology, basic science or principles

Evidence synthesis

Data collection sheets were created, adapting them to the investigation question. The following information on the selected studies was gathered: number of elderly subjects in the study, illness that they suffered from, biological treatment received and its dosage, length of study, variables with which the authors assessed the safety and efficacy of the biological treatment, quality of the study and conclusions the study came to. With this data, an evidence table on which to base the qualitative analysis was set up.

Results

Search results are detailed in Figure. A total of 10 studies were included, which came to a total of 4,997 patients over 65 years old treated with anti-TNF agents, although it may be possible that some patients are included in more than one study. The majority of data comes from retrospective clinical trial sub-analyses, although also from analyses of registers of patients receiving biological treatment and from administrative data bases with health information. In Table 1 there is a description in publishing order of the studies included,^{4–13} showing the variables used to assess the efficacy and safety in each study. Quality is moderate, with an evidence level that varies between 2a (3 studies) and 4 (3 studies). It can be said that all the evidence comes from RA studies, given that the number of patients with other diseases is small (265 PA and 276 AS). The excluded studies are described in Table 2.^{14–20}

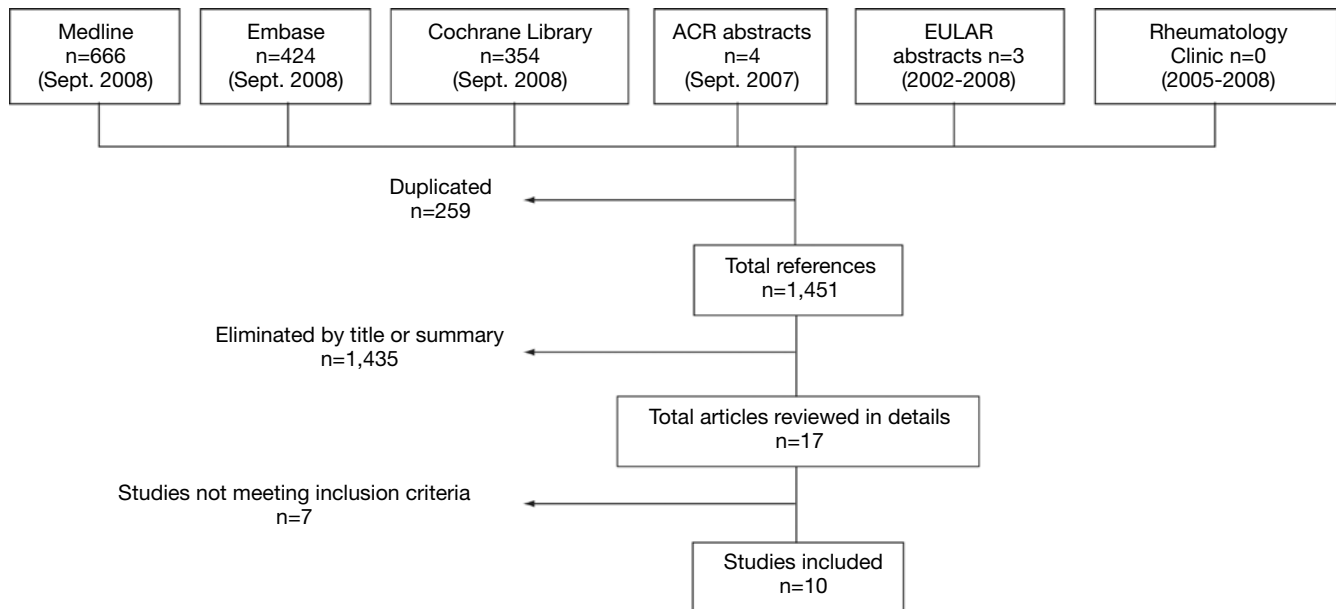


Figure 1. Selection study flowchart.

The majority of these patients were treated with etanercept.^{7-9,13} There were some articles which included patients treated with infliximab,^{11,12} and an abstract was found where the ACR assessed safety and efficacy in patients with adalimumab.¹⁰ In other articles the type of anti-TNF used was not specified.^{4,5} Anti-TNF treatment was administered as monotherapy or combined with methotrexate.

The majority of articles considered an elderly patient as one older than 65 years, except one article that analysed patients over 70 years old.¹²

Safety of etanercept treatment

The safety of etanercept treatment in the elderly is assessed in the Fleischmann et al study (2006).⁸ Patients with rheumatic diseases that had taken part in efficacy and safety studies with etanercept are assessed: patients with RA (18 trials), psoriatic arthritis (2 trials) and ankylosing spondylitis (2 trials). Safety data for patients administered at least one dosage of etanercept were collected.

In this study, the proportion of patients that presented adverse effects (AE) and important adverse effects (IAE) was apparently greater in patients over 65 years old, whether they were treated with etanercept or not: 126/170 (74.1%) AE in patients over 65 years old in the control group; 400/480 (83.3%) AE in patients over 65 years old in the group treated with etanercept; 647/1,020 (63.4%) AE in young patients in the placebo group; and 2,046/2,652 (77.1%) AE in young patients treated with etanercept. However, when the proportional difference was compared between AE and IAE (the difference between the AE/IAE percentage in patients treated with etanercept and treated with a placebo), there were no significant differences between patients over 65 years old and those younger. Patients under 65 years old presented more infections than those over 65 years old as there was a greater number of upper respiratory tract infections: 1,470/2,652 (55.4%) young patients with infections in the group treated with etanercept, 406/1,020 (39.8%) infections in the control group for the young, 234/480 (48.8%) infections in elderly patients in the group treated with etanercept, and 87/170 (51.2%) infections in the control group of the elderly. However, it should be emphasised that patients over 65 years old presented

a greater number of infections that required hospitalisation, but this difference was not statistically significant when comparing it to subjects under 65 years old (10.4% in the elderly treated with etanercept, 7.1% in the elderly control group, 4% in the young treated with etanercept, and 1.3% in the control group for the young). No cases of tuberculosis were reported in any of the groups. There were no differences in recorded cardiovascular events (CE) (57/650 [8.8%] in elderly patients: Fifty treated with etanercept and 7 with a placebo presented CE; 83/3672 [2.3%] patients: Seventy-eight treated with etanercept and 5 with a placebo presented CE). There are 8 reported cases of demyelinating disease in patients under 65. There were no cases of demyelinating disease in the elderly. The number of cases with reported neoplasms (including lymphomas) remained stable during the period and was similar in the elderly and young, and similar or less than that expected in a RA population. The number of deaths was similar in the young to that in the elderly, when the rates were adjusted for age and gender, but differed in causes. The main cause of death in those over 65 years old was cardiovascular, and it was due to gastrointestinal causes or neoplasms in those under 65 years old.

In the Fleischmann et al study of 2003,⁹ treatment with etanercept was well tolerated. The majority of adverse effects were slight and occurred in a similar frequency in both groups, except for local reactions to injections (in cases/patient-year) (4.31 vs 1.47, $P=.036$), headache (0.37 vs 0.18, $P<.001$) and rhinitis (0.19 vs 0.10 $P=.006$), which were more frequent in the young, and infections (1.56 vs 1.36, $P=.036$), which were more frequent in the elderly.

Medically important infections (that required hospitalisation or intravenous antibiotic treatment) were not very frequent [31/931 (3%) of patients under 65 years old, and 14/197 (7%) in patients >65 years old]. These infections were more frequent in patients over 65 years old in a significantly statistical way. The adjusted values for exposure time were 0.09 against 0.04 events/patients/year ($P=.003$). In the group of patients over 65 years old, 5 deaths were reported. Their causes were accidental injury, cardiac failure, lung cancer, ovarian cancer and infection. The expected death rate for a population of this size in individuals >65 years old is 6.5. In the population <65 years old, 3 deaths were reported due to lung cancer, heart attack

Table 1

Evidence table for studies included in the review

Author, origin (date of publication)	Design, follow-up and evidence level	Patients	Intervention	Variables used for assessment	
				Efficacy	Safety
Genevay et al, Switzerland (2007)	Biological register	RA	Anti-TNF	DAS 28	Discontinuation of treatment due to AE
	2 years Evidence level 2b	n=1,571 ≥65 yrs=344 <65 yrs=1,227		HAQ EULAR response RADAI	
Schneeweiss et al, USA (2007)	Administrative DB review from the Pennsylvania Health System	RA	Methotrexate	NA	Serious bacterial infections
	8 years Evidence level 4	n=15,597 (469 treated with anti-TNF) ≥65 yrs=all	Other DMARD Anti-TNF GC		
Massara et al,* Italy (2007)	Retrospective DB analysis from a third party hospital	RA	Infliximab	NA	Adverse effects
	Evidence level 4	n=309 ≥65 yrs=73 <65 yrs=236	Etanercept Adalimumab		
Schiff et al, USA (2006)	Meta-analysis of 3 CE and 2 extensions	RA	Etanercept	• HAQ-DI • VAS • DAS 28	NA
	Evidence level 2a	ERA: ≥65 yrs=37; <65 yrs=170 LRA: ≥65 yrs=20 TEMPO: ≥65 yrs=50; <65 yrs=173 ERA extension: ≥65 yrs=69; <65 yrs=47 LRA extension: ≥65 yrs=69; <65 yrs=49			
Fleischmann, USA (2006)	Meta-analysis of 22 ECs	RA	Etanercept	NA	• Adverse effects • Infections • Medically important infections • Cardiovascular diseases • Neoplasms • Deaths
	Evidence level 2a	PA ≥65 yrs=14 <65 yrs=251 AS ≥65 yrs=4 <65 yrs=272			
Bathon et al, USA (2006)	Meta-analysis of 3 CT and 2 extensions	RA	Etanercept	• HAQ • Radiological damage • ACR criteria	• Adverse effects • Serious infections • Opportunistic infections • Neoplasms
	Evidence level 2a	≥69 yrs=37; <65 yrs=355 ERA: ≥ LRA: ≥65 yrs=39; <65 yrs=208 TEMPO: ≥65 yrs=141; <65 yrs=541 ERA extension: ≥65 yrs=64; <65 yrs=404 LRA extension: ≥65 yrs=93; <65 yrs=488			
Mariette et al,* France, Spain, Germany (2006)	Multicentre EC (REACT Trial)	RA	Adalimumab	• DAS 28 • HAQ	• Adverse effects
	Evidence level 2b	<40 yrs=1,002 40-65 yrs=4,125 66-75 yrs=1,245 > 75 yrs=238			
Dabbous et al,* Japan (2006)	Observation study	RA	Infliximab	3 items scale	• TBC • Infusion reactions
	Evidence level 4	<45 yrs=905 45-54 yrs=1,213 55-64 yrs=1,692 65-74 yrs=1,003 >75 yrs=187			
Chevillotte et al, France (2005)	Observation study of DB in 9 hospitals in 1 year	RA=60 AS=23	Infliximab	Discontinuation due to inefficacy	• Adverse reactions • Serious infections
	Evidence level 4	≥70 yrs=11			
Fleischmann et al, USA (2003)	Meta-analysis of 4 CE and 5 extensions	RA	Etanercept	• ACR 20 • ACR 50 • ACR 70 • NPJ, NSJ	• Adverse effects
	Evidence level 2a	No.=1,128 <65 yrs=931 >65 yrs=197			

AE indicates adverse event; AS, ankylosing spondylitis; CT, clinical trial; DB, database; DLQI, dermatology life quality index; ERA, early RA randomized etanercept study GC: glucocorticoids; HAQ-DI: health assessment questionnaire disease index; LRA, late RA randomized etanercept study; NA, not assessed; NPJ, number of painful joints; NSJ, number of swollen joints; PA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; TBC, tuberculosis; TEMPO, trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes; yrs, years.

* Data obtained from a congress abstract.

Table 2
Excluded studies and reasons for exclusion

Study (year) (reference)	Exclusion reasons	Type of study	Reference of the study in which it is included
Fleischmann (2007) ¹⁴	Duplicated data	Review	8,9
Salliot et al (2007) ²¹	Does not fit the investigation question (it assesses the infection rate in patients with rheumatic diseases before and after anti-TNF treatment)	Cohort study	Not included in the results
Díaz-Borjon et al (2006) ¹⁵	Does not fit the investigation question (it describes the different options for biological treatments in RA, spondyloarthropathies, and other rheumatic diseases, its action mechanism and efficacy, but not specifically in the elderly)	Review	Not included in the results
Fleischmann (2006) ¹⁶	Duplicated data	Review	8,9
Ornetti et al (2006) ¹⁷	Duplicated data	Review	4,8,9,12,13,18,19,21,22
Harrison (2005) ¹⁸	Safety and efficacy are not assessed. Compares the treatment rate used in the young and elderly	Case control study	Not included in the results
Legrand JL et al (2005) ¹⁹	It assesses the treatments used in elderly patients with arthritis, including anti-TNFs, treatment survival, and infection rate during treatment, but it does not compare the control group	Cohort study	Not included in the results
Maillard et al (2005) ²²	Does not fit the investigation question (It assesses the pyogenic infection rate in patients with anti-TNF treatment; it does not compare the rate in the elderly to that of the young)	Cohort study	Not included in the results
Zih et al (2003) ²⁰	Does not fit the investigation question (it describes the anti-TNF treatments for inflammatory arthritis and vasculitis, but not specifically in the elderly)	Review	Not included in the results

and aortic aneurysm. Cancer was diagnosed in 9 patients under 65 years old (breast cancer (2 cases), lung (2 cases), ovarian (2 cases), bile duct adenocarcinoma (1 case), Hodgkin's disease (1 case) and non-Hodgkin lymphoma of the parotid). Death occurred in 5 patients over 65 years old [prostate cancer (2 cases), lung cancer (2 cases), and Hodgkin's disease (1 case)]. The number of neoplasm cases expected by the authors was 8.4 for those under 65 years of age and 5.5 for those over.

The Bathon et al⁹ study also assesses the safety of treatment with etanercept, using information from patients that took part in controlled LRA and ERA clinical trials, LRA and ERA extension studies, and the TEMPO study. In the LRA and ERA study control groups, the rates for adverse effects per patient/year tended to be higher in elderly patients than in younger ones (LRA: 0.510 vs 0.108; ERA: 0.417 vs 0.072). When comparing treatment groups in the controlled LRA study, the adverse effect rate was greater in the group of elderly treated with a placebo (0.510), in comparison to those treated with etanercept (0.116). However, the rates were comparable in both treatment groups of younger patients (0.108 vs 0.090). In the controlled ERA study, the adverse effect rate was greater in the group treated with methotrexate for both age groups (0.417 vs 0.32 in the elderly and 0.072 vs 0.046 in the young). In the TEMPO study, the adverse effects were similar in the elderly and young treated with methotrexate (0.240 vs 0.227). In contrast, the AS rates were much higher in the elderly compared to the young in the etanercept group (0.360 vs 0.147) and in the etanercept+methotrexate group (0.242 vs 0.095).

Infection rates were similar in the elderly in controlled ERA and LRA studies, except for the elderly treated with etanercept in the LRA study, where no infections were reported (0.680 vs 0.036 in the placebo group and 0 vs 0.140 in the etanercept group of the LRA study and, in the ERA study, 0.074 vs 0.016 in the MTX group and 0.095 vs 0.010 in the etanercept group). Other comparisons between treatment groups report similar rates for infections in controlled ERA and LRA studies. In the TEMPO study, the infection rates were similar between the treatment groups and between age groups. Infection rates in ERA and LRA extension studies showed similar infection rates in their respective controlled studies. The 5 most frequent infections in the LRA and ERA extension studies were pneumonia, cellulite, unspecified infection, bacterial arthritis and bronchitis. The neoplasm rates were low.

The authors say that in the extension studies of these studies there was a higher cancer rate in elderly patients than in younger ones, but the number of cancer cases was no different from that expected in the general population. The number of lymphomas was greater than that expected in the general population, except in the ERA group for the elderly, where no lymphomas were detected. There were no opportunistic infections in the elderly indicated in any of the studies. There were 4 opportunistic cases in the young: Candida cystitis (2 cases), gastrointestinal candidiasis (1) and chicken pox (1). No cases of tuberculosis were reported.

Efficacy of etanercept treatment

Treatment efficacy with etanercept in elderly patients is assessed in an article by Schiff et al,⁷ which includes patients that come from ERA, LRA and TEMPO studies, through HAQ and VAS.

Baseline HAQ-DI was similar in ERA and TEMPO studies and worse in the elderly in the LRA study ($P < .05$). Both elderly and young groups showed an improvement in HAQ-DI with respect to the baseline during the first 3 months (0.39-0.92 in the young, and 0.57-1.00 in the elderly). Improvements were maintained in ERA and LRA extension studies for both age groups during the 48 months of treatment. In ERA, LRA and TEMPO studies, 60%-88% of patients achieved an improvement in HAQ-DI of at least 0.22, with a similar response in both age groups. The patient proportion that showed worsening in HAQ results was 2%-16% in the elderly and 2%-6% in the young. The patient proportion that showed an HAQ of 0 was 4%-27% in the elderly and 10%-33% in the young.

Basally, patients over 65 years old showed worse HAQ values than younger patients. This was attributed to the fact that disability is associated with pathologies such as osteoarthritis that are more common in the elderly. Improvement in HAQ was similar in young and elderly patients.

Baseline VAS was similar in the young and elderly (5.82-6.78 in the young, and 6.07-6.85 in the elderly), reaching a plateau 3-6 months after treatment was started. At the end of treatment, VAS was 2.54-3.88 in the elderly and 2.44-3.38 in the young.

In the Bathon et al⁹ study concerning HAQ, baseline HAQs were worse in elderly patients. In the LRA study, the mean HAQ improvement from the baseline in the elderly treated with etanercept was 0.46 (SD 0.52) at 6 months. Improvements in HAQ were similar in both age

groups. In ERA, the improvement was parallel in the young and at 24 months was 0.46 (SD 0.66) for the elderly treated with etanercept. In TEMPO, the improvement with respect to the baseline in patients treated with etanercept at 12 months was 0.71 (SD 0.78) and 0.92 (SD 0.70) in those treated with etanercept and methotrexate.

There were similar improvement levels in the elderly and young, despite the fact that the elderly showed a higher level of improvement with the etanercept and methotrexate combination than with monotherapy, when compared to the young.

With regards to ACR response, in the LRA study, the elderly treated with etanercept had similar ACR responses, or slightly lower, compared to the young at 6 months (ACR 20/50/70 of 70%/45%/15% in the elderly vs 65%/39%/15% in the young). In the ERA study, the response tended to be lower in the elderly than in the young at 24 months (ACR 20/50/70 of 54%/22%/14% in the elderly vs 77%/54%/32% in the young). In the TEMPO study, the elderly showed a greater increase in efficacy than the young during combined treatment with etanercept and methotrexate, rather than with monotherapy.

With regards to radiological progression, the baseline TSS (total Sharp Score) in all treatment groups was greater in the elderly compared to the young. Despite baseline differences, the response patterns were similar in the young [-0.73 (SD 0.24)] and in the elderly [TSS of 0.27 (SD 0.70)].

The interesting point of the Fleischmann study¹³ is that it assesses response during at least a year. The responses were quick and held in the two comparison age groups. A similar percentage of both age groups achieved an ACR 20/50/70 (69%/44%/20% vs 66%/40%/15% in the young and elderly respectively, $P=.480$). The proportion of patients with early RA achieving an ACR of 20 was similar in both age groups (58% vs 51% in the young and elderly respectively, $P=.265$). The findings were comparable in patients with long-term RA, for both age groups. Etanercept treatment also showed a quick improvement in the number of tender joints and those with tumours, in both cases.

Safety of infliximab treatment

There is an observational study by Chevillotte et al,¹² where 83 patients with RA and AS that come from a database of 9 hospitals in Borgoña are assessed; of these patients, 11 were over 70 years old, which is where a greater percentage of serious infections is seen. Discontinuation of therapy because of serious infections was greater in the elderly, but not significantly, being 18.2% in the elderly and 2.8% in the young ($P=.08$). No differences were found with regards to adverse effects (27.2% in the elderly and 12.5% in the young, $P=.19$) and allergic reactions (9.1% in the elderly and 6.9% in the young, $P=.59$) in both age groups.

There is also a study published in abstract form in the ACR¹¹ that assesses 5,000 patients with rheumatoid arthritis from a post-marketing investigation study on infliximab in Japan. The results for safety were similar in elderly and young patients. The data they show are copied: The TBC percentage in age subgroups was 0.11% <45 years old (yr), 0.08% 45–54yr, 0.4% 55–64yr, 0.90% 65–74yr, 0.53% ≥ 75 yr, $P=.6960$; and the percentage for severe reactions to the infusion were 0.7% <45yr, 0.4% 45–54yr, 0.4% 55–64yr, 0.5% 65–74yr, 0.5% ≥ 75 yr, $P=.6960$.

Efficacy of infliximab treatment

The two studies found show similar efficacy levels in the different age groups. The Chevillotte study reports similar percentages for discontinuation of therapy because of inefficacy (0% in the elderly and 16.7% in young people, $P=.35$).

In the Dabbous study, the percentages of patients showing an improvement at 22 weeks are 91% in individuals <45yr, 91% 45–54yr, 92% 55–64yr, 92% 65–74yr and 94% ≥ 75 yr, $P=.8737$.

Efficacy and safety of adalimumab treatment

In patients treated with adalimumab, there is an abstract¹⁰ on assessing adalimumab treatment in different age groups ($n=1,002$ <40 years old, $n=4,125$ 40–65 years old, $n=1,245$ 66–75 years old and $n=238$ >75 years old), as they were patients that came from a REACT study. There were no efficacy differences assessed through DAS28 (the change in DAS28 is -2 in <75yr, and -1 ≥ 75 yr), HAQ (the mean change in HAQ is -0.4 40–65yr, -0.8 65–75yr and -0.7 ≥ 75 yr), the ACR criteria (ACR 20/50/70 are 68%/40%/18% respectively in patients of 40–65yr, 68%/35%/15% in patients of 65–75yr and 61%/35%/12% in patients of >75yr) and discontinuation due to inefficacy (7% in <65yr and 6% in >65yr), not even regarding safety amongst the different age groups (adverse effects: 8% <40yr, 10% 40–65yr, 13% 65–75yr and 19% ≥ 75 yr; infections: 2% <40yr, 2% 40–65yr, 4% 65–75yr and 5% ≥ 75 yr).

Efficacy and safety of jointly assessed anti-TNF treatments

Genevay et al⁴ assessed the safety and efficacy of anti-TNF treatments in the elderly, including patients from a biological register in Switzerland. This included patients that had received one or more anti-TNF. The elderly patients showed improvements similar to the young patients in the DAS and RADAI efficacy levels.

Baseline DAS 28 and HAQ values were slightly higher in elderly patients.

DAS 28 showed a similar significant decrease in both treatment groups. Improvements in DAS 28 in the elderly and young respectively were -0.63 vs -0.59 one year after treatment and -0.65 vs -0.58 after 2 years.

Although HAQ decreases in both groups, at 6 months the effect is less in the elderly: in the elderly and the young (respectively) HAQ was 0.07 ± 0.02 vs 0.09 ± 0.01 , and a year later 0.08 ± 0.02 vs 0.12 ± 0.02 . The subgroup analyses showed an absence of anti-TNF effect in the patient subgroup of over 75 years of age. In these patients, HAQ worsened over the two year study due to the appearance of age-associated comorbidity.

EULAR response criteria were different in elderly and young patients. A greater percentage of the elderly were classified as having a bad response (60.2% vs 51.5%, $P<.01$) and a smaller percentage as good (7.2% vs 11.2%, $P<.05$). The authors justify this difference because EULAR response criteria depend on the absolute value of activity reached; that is why the baseline differences, although not considered clinically relevant, could have induced differences in the percentage of the respondents.

There was a similar rate in adverse effects in the young and elderly with regards to safety. We must highlight that there was a higher permanent discontinuation of therapy rate caused by allergic reactions in young people than in the elderly (10.7% in the elderly, 20% in the young). This is statistically significant when temporary discontinuation of therapy caused by allergic reactions is included ($P=.040$). There was also a higher permanent discontinuation of therapy rate for neoplasm in the elderly compared to the young (7.1% in the elderly vs 0% in young people, $P<.05$), although there are few cases of neoplasm (0 in the non-elderly and 2 in the elderly: 1 breast cancer with metastases and 1 pancreatic cancer). The neoplasms described have not been associated to anti-TNF treatment. No differences have been found for permanent discontinuation of therapy caused by infections (12% in the young vs 14.3% in the elderly, $P=.75$), nor by cardiovascular events between the 2 age groups (0% in the young vs 3.6% in the elderly, $P=.21$).

A study by Massara et al⁶ published as an abstract assesses patients with infliximab treatment ($n=19$ over 65 years old, $n=82$ under 65 years old), etanercept ($n=29$ >65 years old, $n=94$ <65 years old) and adalimumab ($n=25$ >65 years old, $n=60$ <65 years old). There is a greater percentage rate of discontinuation of therapy caused by adverse effects in patients over 65 years old that received infliximab

treatment (57.8% vs 29.2%, $P=.03$) and adalimumab (36% vs 15% $P=.06$). However, this is not the case in patients that had etanercept treatment (10.3% vs 9.5%, P =not significant).

Another study assesses the number of serious bacterial infections in elderly patients treated with anti-TNF.⁵ It assesses patients over 65 years old, with a mean age of 76.5 years. It does not compare it to the young population, but one should highlight that, in the elderly population group studied, patients with anti-TNF had an infection risk similar to patients treated with methotrexate and an infection risk smaller than those treated with glucocorticoids.

Discussion

The results of clinical efficacy and safety for anti-TNF treatment in the treatment of RA, PA, and AS have been analysed through a systematic literature review. Studies coincide with a similar efficacy in anti-TNF treatments in young and elderly patients,^{4,7,10–12} clarified by the study by Bathon,⁹ where the authors conclude that the elderly had weaker efficacy response than the young, despite the response pattern being similar in both age groups.

There are contradictory results with regards to safety. Globally, although with no statistical significance, the elderly show a higher rate of adverse effects in the studies included, except for local reactions to injections, headaches, rhinitis,¹³ allergic reactions⁴ and respiratory infections that are more frequent in the young¹³ (these latter at the expense of the upper tract infections described). Other studies report a higher infection rate in the elderly,¹² which require hospitalisation.^{8,13} On the other hand, we also find studies that report similar AS rates in young and old patients,^{5,10,11} and there is an abstract⁶ that compares different anti-TNFs, which finds more adverse effects for the elderly in patients treated with infliximab and with adalimumab, and similar results in those treated with etanercept.

With neoplasms, we find that they are reported more often for the elderly, but with a similar frequency as expected due to age.^{9,11,13} There are no unusual AS in elderly patients, nor a greater amount of adverse effects, or effects not described in the younger population.

Some reflections should be made regarding these results. Studies published to assess safety and efficacy of anti-TNF treatments in elderly patients are carried out retrospectively using databases designed for other studies, which were not specifically designed to assess the safety and efficacy of anti-TNF treatment in the elderly. This can lead to a bias, in that age groups may not be balanced in number, but also regarding other variables that are not age dependent, but that interfere with efficacy and safety results. Ideally, a subgroup analysis should have been planned in the clinical trial design phase for this reason.

Generally, clinical trials include few elderly people (which means that this population is usually under-represented) and patients with comorbidities are usually excluded. This can mean that the elderly population used for the study is not representative of the elderly population with rheumatic diseases.^{8,9} Consequently, the administrative or registry database population is more representative than the meta-analysis of clinical trials, even though the evidence level may be less. On the other hand, we are trying to undertake a data meta-analysis so as to increase global statistical power to be able to establish conclusions. However, the different study designs, and especially the different measurements for efficacy and safety examined and subgroups compared in the different studies, do not allow for this analytic approximation.

A difficult aspect to cover is the existing variability in the definition of elderly, considering anybody over 65 years old as elderly the majority of the time. In addition, the term “elderly” is not precise and does not take into consideration the differences that could exist in individuals older than 65 years old, more than 75 years old or more than 80 years old, which is why subgroup analyses are required.

In studies, the clinician decides which patients are contributors to anti-TNF treatment. This decision is normally taken carefully and it can mean a bias when data is analysed, as older patients treated could belong to an elderly patient subgroup with fewer risk factors for adverse effects than the general elderly population.^{4,12} There are also studies where there are worse activity and functional indexes at the start of treatment in the elderly population compared to the young population.^{4,7,9} This could be interpreted as more reluctance existing towards setting up anti-TNF treatment in elderly patients, which could also create a bias.

In conclusion, it seems that anti-TNF treatment has the same efficacy, or at least not less efficacy, in elderly patients than in non-elderly patients. The results are contradictory regarding safety and are based on observational studies. In our opinion, this could be interpreted to mean that in ideal conditions (such as clinical trials) safety seems reasonable, but in truer conditions (such as those in registers), safety is not so resounding. However, this may be due more to comorbidity than age itself. The greatest amount of information available is with etanercept, as there are few studies—and those that exist are of poor quality—that assess the benefit-risk ratio of treatment with infliximab and adalimumab in the elderly.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Annex 1.

	Search pattern	Results
1	infliximab [All fields] OR monoclonal antibody cA2 [All fields] OR MAb cA2 [All fields] OR Remicade [All fields] OR Schering-Plough brand of infliximab [All fields] OR Schering brand of infliximab [All fields] OR Centocor brand of infliximab[All Fields] OR Essex brand of infliximab[All Fields]	4,673
2	TNFR-Fc fusion protein [Substance Name] OR TNR-001[All fields] OR TNTR-Fc[All fields] OR TNR 001[All fields] OR soluble tumor necrosis factor receptor[All fields] OR TNT receptor fusion protein[All fields] OR TNF receptor type II-IgG fusion protein[All fields] OR soluble TNF receptor type I[All fields] OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein[All fields] OR Enbrel[All fields] OR Wyeth brand of etanercept[All fields] OR Immunex brand of etanercept[All fields] OR Etanercept[All fields]	3,109
3	adalimumab [Substance Name] OR D2E7 antibody[All fields] OR Humira[All fields]	1,088
4	adverse effects [All fields] OR side effects [All fields] OR undesirable effects [All fields] OR injurious effects[All fields] OR toxicity [All fields] OR poisoning [All fields] OR toxic effects[All fields] OR Poisonings [All fields] OR Intoxication[All fields] OR Intoxications[All fields] Drug Toxicities [All fields] OR Toxicities Drug [All fields] OR Toxicity Drug[All fields] OR Drug Safety[All fields] OR Safety Drug [All fields]	339,519
5	Outcome Treatment [All fields] OR Treatment Effectiveness [All fields] OR Effectiveness Treatment[All fields] OR Treatment Efficacy [All fields] OR Efficacy Treatment[All fields] OR Treatment Outcome [All fields] OR Treatment Failure [All fields] OR Failure Treatment[All fields] OR Failures Treatment[All fields] OR Treatment Failures [All fields]	698,553
6	psoriatic arthritis OR arthritis psoriatic OR psoriasis, arthritis OR arthritic psoriasis OR psoriasis arthropathica	3,883
7	Spondylitis, ankylosing [All fields] OR Ankylosing spondylitis[All fields] OR Spondylarthritis ankylopoietica[All fields] OR, Spondylitis, ankylosing[All fields] OR Bechterew Disease[All fields] OR Spondylarthritis Ankylopoietica[All fields] OR Marie-Struempell Disease[All fields] OR Marie Struempell Disease[All fields] OR Rheumatoid Spondylitis[All fields] OR Spondylitis, Rheumatoid[All fields] OR Ankylosing Spondylitis[All fields] OR Bechterew's Disease[All fields] OR Bechterews Disease[All fields]	11,390
8	rheumatoid arthritis OR arthritis, rheumatoid OR rheumatoid spondylitis OR arthritis, juvenile rheumatoid OR still's disease, juvenile-onset	104,175
9	Oldest Old[All fields] OR Nonagenarians[All Fields] OR Nonagenarian[All fields] OR Octogenarians[All fields] OR Octogenarian[All fields] OR Centenarians[All fields] OR Centenarian[All fields] OR elderly[All fields] OR aged[MH] OR 80 and over[MH] OR Geriatric[All fields]	306,304
10	1 OR 2 OR 3	6,895
11	4 OR 5	980,084
12	6 OR 7 OR 8	106,651
13	9 AND 10 AND 11 AND 12	666

References

- 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;36:182-8.
- Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:880-5.
- University of Oxford. Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001).
- Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot A-M, Kyburz D, Gabay C. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Rheum.* 2007;57:679-85.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1754-64.
- Massara A, Govoni M, Trotta F Section of Rheumatology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy. High incidence of serious adverse events among elderly rheumatoid patients receiving monoclonal antibodies anti-TNF alpha. Abstract EULAR 2007.
- Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, Genovese MC, White B, et al. Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs Aging.* 2006;23:167-78.
- Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:379-84.
- Bathon JM, Fleischmann RM, Van Der Heijde DM, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2006;33:234-43.
- Mariette X Treatment with Adalimumab (Humira®) is Well-Tolerated and Efficacious in Patients with Active RA in Various Age Groups Including Patients with Late-Onset RA: Subanalysis of 6610 Patients in the ReAct Trial. Abstract ACR 2006.
- Dabbous O. Impact of Age on Outcomes of Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Infliximab: The Post Marketing Surveillance Trial. Abstract ACR 2006.
- Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, Sidot C, Dupuis J, Dellas JA, et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology.* 2005;44:695-6.
- Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, Weaver AL, Moreland LW, Schiff MH, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol.* 2003;30:691-6.
- Fleischmann R, Iqbal I Risk: Benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging.* 2007;24:239-54.
- Diaz-Borjon A, Weyand CM, Goronzy JJ Treatment of chronic inflammatory diseases with biologic agents: Opportunities and risks for the elderly. *Experimental Gerontology.* 2006;41:1250-5.
- Fleischmann R Safety and efficacy of etanercept in the elderly. *J Aging Health.* 2006;2:189-97.
- Ornetti P, Chevillotte H, Zerrak A, Maillefert JF. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for rheumatoid and other inflammatory arthropathies: Update on safety in older patients. *Drugs and Aging.* 2006;23:855-60.

18. Harrison MJ, Kim CA, Silverberg M, Paget SA. Does age bias the aggressive treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 2005;32:1243-8.
19. Legrand JL, Solau-Gervais E, Vieillard MH, Flipo RM. Anti-TNF alpha chez le sujet âgé: profil des patients et tolerance. *Rev Rhum.* 2005;72:974.
20. Zih FSW, Fitzcharles MA. The biologic treatments for inflammatory arthritis: Is there a role in the elderly? *Drugs and Aging.* 2003;6:61-5.
21. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology.* 2007;46:327-34.
22. Maillard H, Ornetti P, Grimault L, Ramon JF, Melac Ducamp S, Saidani T, et al. Severe pyogenic infections in patients taking infliximab: a regional cohort study. *Joint Bone Spine.* 2005;72:330-4.

8.2 Busquets-Perez N, Marzo-Ortega H, Emery P. Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 18 :71-86.

Base de datos: *Science Citation Index*

Factor de Impacto: 2,483

EXPERT OPINION

1. Background
2. Medical need
3. Existing treatments
4. Market review
5. Current research goals
6. Scientific rationale
7. Competitive environment
8. Potential development issues
9. Conclusions
10. Expert opinion

Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis

Noemi Busquets-Perez, Helena Marzo-Ortega & Paul Emery[†]

[†]*Chapel Allerton Hospital, Section of Musculoskeletal Disease, Leeds, UK*

Introduction: Only non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) and TNF inhibitors (TNFi) are effective in ankylosing spondylitis (AS). However, not all patients successfully respond to these drugs and a subset may have contraindications to their use.

Areas covered: In the last decade, an earlier diagnosis of AS has been achieved due to the increasing availability of MRI. This has led to prompt treatment initiation with improved outcomes. NSAIDs and TNFi are the current treatments for AS which lead to sustained clinical responses in the long term. Recent studies have shown other potential biomarkers in AS, such as the IL-17/IL-23 axis. This has translated into the development of new drugs which interfere with these pathways, such as apremilast and secukinumab, which have shown efficacy in early clinical trials.

Expert opinion: AS carries considerable short- and long-term disabilities. Anti-TNF- α therapies reduce pain, improve function and decrease inflammation as seen by MRI. New treatment options are being developed which may prove efficacious on those patients not responding to anti-TNF. The ultimate research goal should focus on treatments to prevent and stop new bone formation.

Keywords: ankylosing spondylitis, treatment

Expert Opin. Emerging Drugs (2013) 18(1):71-86

1. Background

Ankylosing spondylitis (AS) is the major subtype of an interrelated group of rheumatic diseases named collectively as the spondyloarthritis (SpA). Although the group share similar clinico-pathological features and a genetic predisposition, it has a variable clinical phenotype with subgroups, such as axial SpA, AS and certain subtypes of psoriatic arthritis, mainly affecting the axial skeleton and other subgroups, such as reactive arthritis, enteropathic arthritis and psoriatic arthritis, targeting primarily peripheral joints and entheses.

The spectrum of disease within AS ranges from the early stages where the sole clinical manifestation may be confined to inflammatory back pain to the more advanced, later stages where co-morbidities, such as aortic valve involvement or osteoporosis, may occur. Physical deformities, such as pronounced thoracic kyphosis, due to underlying spinal bone bridging may become apparent, usually in the latter making the disease instantly recognisable. However, a large number of patients, particularly in the early stages of disease will not have these features. Furthermore, typical radiographic abnormalities, such as sacroiliitis or spinal syndesmophytes, may not be apparent for a decade after symptom onset making the disease difficult to diagnose. This disease stage is referred to with the term of non-radiographic (nr) axial SpA [1]. Axial SpA and AS, therefore, are two stages of the same disease, although not all patients in the early nr-axial SpA group will progress into full blown AS.

informa
healthcare

The prevalence of AS varies in different populations, being higher in some circumpolar regions and lower in some black African people. In the United Kingdom and parts of Northern Europe, AS affects 2 – 5 adults per 1,000 (0.2 – 0.5%). The disease usually begins in the late teens or 20s and affects men more often than women. Most commonly, symptoms begin with persistent low back or buttock pain as a result of sacroiliitis.

The diagnosis of AS has traditionally been made by applying the modified New York classification criteria [2] that consist of clinical features, such as persistent spinal pain and stiffness and reduced spinal mobility and radiographic changes involving at least the sacroiliac joint (SI). More recently the ASAS group have proposed new classification criteria including other imaging techniques, such as MRI, which allow for early identification of inflammatory involvement.

Until recently the treatment options for AS and SpA were limited, with drugs such as sulfasalazine and methotrexate showing little efficacy in comparison to that seen in rheumatoid arthritis (RA). The introduction of TNF inhibitors (TNFi) has started a new era in the treatment of these diseases [3]. However, there are patients who experience primary or secondary failure to one or more TNFi agents and maintain persistent disease activity. Further, some patients may have contraindications to TNFi therapy. Therefore, alternative treatment options are needed for these patients.

Treatment options in nr-axial SpA are even more limited in comparison to established AS, since most of the current clinical trials for the treatment of axial SpA with TNFi have been done including patients with AS, the late stage of the axial SpA disease spectrum.

2. Medical need

AS often starts with alternate pain in the buttocks and in the lumbar spine. Plain radiography of these areas is often normal during the early disease stages but after some years, radiographic abnormalities appear. These changes reflect new bone formation that may lead to joint ankylosis causing restriction of spinal and joint movements and disability.

However, the natural disease course of AS is variable and not all nr-axial SpA patients will progress to spinal fusion and some patients may only develop mild radiographic sacroiliitis. One 10-year follow-up study followed 51 war veterans with AS with a mean duration of 38 years and found that the disease had progressed to cause severe spinal restriction in less than half the patients (41%) [4]. Another study looking at the rate of progression from nr-axial SpA to AS estimated this at 11.6% over 2 years [5]; Sampaio-Barros *et al.* reported 24.3% over 5 – 10 years [6]; Mau *et al.* reported 59% after 10 years of follow-up [7]. Usually the disease course can be predicted within the first 10 years of the disease. Carrette *et al.* [4] reported that 74% of the patients who had mild spinal restriction after 10 years, did not progress onto more severe restriction thereafter. Moreover, 81% of patient

with the more severe spinal restriction developed this within the first 10 years of disease. This is also the case with hip involvement. As such it is of great importance to establish an early diagnosis and identify those patients with a worst prognosis.

Until recently, AS has been diagnosed by means of the New York criteria that consist of the combination of clinical symptoms and established radiographic sacroiliitis of at least grade 2 bilaterally or grade 3 unilaterally [2]. These criteria define a late stage of the disease and are not sensitive enough to be used in the early stages, a time when there may not be radiographic evidence of bone damage. By contrast, by introducing the use of MRI in addition to radiography to identify sacroiliitis, as well as the possibility of a clinically based diagnosis, the recently developed ASAS classification criteria allow for an early and timely diagnosis [8,9]. According to Salvadorini *et al.* [10], the mean diagnostic delay has been drastically reduced from 12 years in the 1970s to 2 years in the decade of 2000. This improvement in time to diagnosis is partly due to the increased use of MRI.

Patients with AS have inflammatory lesions in the spine that can be seen in MRI. These lesions are correlated with clinical activity and can be significantly reduced with the TNFi treatment. But not all the patients respond to TNFi treatment and there are some that have contraindications. Moreover, TNFi treatment is efficacious in reducing these inflammatory lesions, but evidence as to their ability to stop the appearance of syndesmophytes that may lead to ankylosis is still lacking. Further research is needed on alternative drugs for this subset of patients not responding to TNFi and on treatments to stop radiographic progression.

3. Existing treatments

3.1 NSAIDS

NSAIDs represent the mainstay of treatment in AS. They are used to reduce pain and stiffness, although there are some data suggesting some properties in disease modification with one study showing that the continuous use of NSAIDs reduces radiographic progression in symptomatic AS patients without increasing toxicity substantially [11-13]. Regarding nr-axial SpA, another study showed a high NSAIDs intake over 2 years is associated with retarded radiographic spinal progression in AS. Although, in nr-axial SpA this effect is less evident, probably due to a lower rate grade of new bone formation in the spine at this stage [14].

However, long-term use of NSAIDs may be limited by the wide side effect profile including gastrointestinal and cardiovascular adverse events. NSAIDs should be used with caution in patients with risk factors for those diseases.

3.2 Anti-TNF

TNFi are biological drugs that selectively block TNF- α , a pro-inflammatory cytokine with an important role in the inflammatory cascade in various inflammatory disorders.

TNFi are present in higher concentrations in patients with AS with abundant TNF- α mRNA found in the SI joints in patients with active AS [15].

3.2.1 Mechanism of action

There are four TNF-targeting agents licensed for AS: infliximab, etanercept, adalimumab and golimumab.

Infliximab is a chimeric human-murine monoclonal antibody that binds to TNF and consists of human constant and murine variable regions. It is administered intravenously and the conventional dosage regime for AS is 5 mg/kg every 6 weeks as against the 3 mg/kg 8-weekly dosage commonly used in RA.

Etanercept is a dimeric fusion protein. It consists of the extracellular portion of the human p75 TNF receptor linked to the Fc region of human IgG1. It is administered by subcutaneous injection at a dose of 50 mg weekly and, unlike the monoclonal antibodies (infliximab and adalimumab), it also binds to another pro-inflammatory cytokine: lymphotoxin- α .

Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody specific to TNF. It is administered by subcutaneous injection at a dose of 40 mg every 2 weeks.

Golimumab is a fully human anti-TNF IgG1 monoclonal antibody that targets and neutralises both the soluble and membrane-bound forms of TNF. Golimumab is approved for monthly subcutaneous treatment for adults with AS.

3.2.2 Efficacy of anti-TNF

All anti-TNF drugs on the market have shown to be efficacious in AS reducing disease activity by 50% in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI 50) in up to 50% of the patients [16-18]. MRI studies in AS have shown a reduction in the MRI scores after treatment with TNFi correlating with improvements in clinical outcomes. In one of the earliest studies [19], patients with SpA showed improvement of axial enthesitis/osteitis as determined by MRI after etanercept treatment, and this has been reflected in other randomised controlled trials with infliximab [20], adalimumab [21] and golimumab [22]. Data on the long-term efficacy and safety of TNFi in patients with AS are growing. There are observational studies that describe good profiles of safety and efficacy with infliximab, etanercept and adalimumab over 5 years. In a study with infliximab, TNFi therapy with infliximab was efficacious and well tolerated in patients with active AS over 5 years. Clinical remission was achieved in many patients with a convincing safety profile and low rates of drug-related adverse events [23]. Another study showed that discontinuation and reintroduction of treatment was less satisfactory than continuous treatment due to the frequent occurrence of hypersensitivity reactions [24]. Comparable profiles of efficacy and safety have also been sustained with etanercept [25] and adalimumab [26] over 5 years. However, preliminary radiographic data after treatment with TNFi over 2 years have shown ongoing radiographic progression despite good clinical response [27,28], the significance of which remains uncertain. Larger longitudinal studies are needed to

clarify whether TNFi may constitute true disease modifiers in AS from the viewpoint of new bone formation.

3.2.3 Safety of anti-TNF

The main side effect associated with use of biological drugs is a moderate increase in the risk of serious infections when compared to conventional therapies. TNFi therapy has also been shown to be associated with an increased risk of tuberculosis [29], particularly reactivation of latent TB, although this risk can be reduced with adequate prophylaxis. In a review on safety of biological therapy, the prevalence of severe infections in randomised controlled trials and observational trials was between 4 and 13% and the incidence was 5/100 patients/year [30]. The most commonly affected are the respiratory and urinary tracts, skin and soft tissues. Many other less prevalent adverse events have been reported including paradoxical induction of psoriasis, demyelinating diseases and administration-related reactions [30].

There is scarce information about the long-term effects of TNF-blocking on the immune system. Data from BioBADASER showed cancer and mortality rates to be no higher in patients with rheumatic diseases exposed to TNFi than in the background Spanish population [31]. This was also the case with demyelinating diseases [32]. Similar results have been found in registries from other countries, such as the DANBIO registry [33]. The BSRBR registry showed an increased risk of severe infections especially in the elderly [34], as well as BioBADASER that showed that older age, as well as diagnosis of RA predicted discontinuation of anti-TNF due to an adverse event [35].

3.2.4 Anti-TNF for the treatment of extra-articular manifestations

Analyses of anti-TNF trials in patients with AS have revealed significant reductions in the incidence of flares of uveitis and inflammatory bowel disease with infliximab and adalimumab (uveitis only) treatment but not with etanercept treatment. All three TNFi (infliximab, adalimumab and etanercept) have demonstrated efficacy in psoriasis [36].

4. Market review

The annual incidence of AS varies among different population. It is reported to be 8.59 cases per 100,000 inhabitants in Norway [37] and 1.5 cases per 100,000 inhabitants in Greece [38], being higher in the age group 35 – 44 years for men and in the age group 25 – 34 years for women.

The overall prevalence of spondyloarthropathies is estimated to be around 1.9% [39] with men more frequently affected than women. The economic costs are associated to the severity of the disease, its long-term effect on disability and quality of life, as well as the cost of treatment.

In a study across the United States, the mean annual TNFi cost per treated patient was \$15,345, \$18,046 and \$24,018 for etanercept, adalimumab and infliximab,

respectively. In patients starting TNF drugs for the first time, the TNFi cost per treated patient across indications was \$14,543, \$16,978 and \$21,086 for etanercept, adalimumab and infliximab, respectively; among patients continuing therapy, annual costs were \$15,836, \$19,457 and \$25,748 for etanercept, adalimumab and infliximab, respectively [40].

With regards to indirect costs, several studies reported the influence of AS on the ability to work. In a review on this subject, employment ranged from 34 to 96% after the age of 45 and 5 years disease duration, respectively, and work disability (reported under various terms) from 3 to 50% after 18 and 45 years disease duration, respectively. Days of sick leave varied from 12 to 46 days per patient per year among those who had a paid job [41]. A recent review has reported the total annual indirect costs associated with AS to range from \$5,287 in the United States to \$8,535 in Europe [42].

5. Current research goals

A significant outcome in patients with AS is the development of new bone at typical enthesal sites such as the spine (syndesmophytes) which sometimes may progress into a fully fused or 'bamboo' spine with consequent loss of physical ability and function. Active inflammation may also lead to loss of bone mass, osteoporosis with associated spinal fractures. However, as patients progress at variable rates, a research challenge in SpA is to establish markers of progression to ankylosis, as well as markers of disease activity and baseline predictors of response to treatment.

Recently, several biomarkers have been found to be elevated in active AS and might provide information about disease activity. These include metalloproteinases (MMP), such as MMP-3, MMP-8 or MMP-9, which showed an association with disease activity measured by BASDAI [43,44]. Aside from TNF- α , other inflammatory cytokines, such as interleukin-6 (IL-6), have also been seen to be elevated in patients with active disease. When evaluating IL-6, VEGF and C reactive protein (CRP) in patients with AS, an association was seen between these biomarkers and clinical signs and symptoms of AS and reduction of spinal inflammation as demonstrated by MRI [45]. Biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation have also been assessed. In a study, bone remodelling factors and growth factors were measured in samples of patients with AS treated with etanercept, before and after 12 weeks of treatment. Bone formation markers (bone alkaline phosphatase, osteocalcin) were significantly increased; C-telopeptide of type-I collagen (CTX) levels (reflecting bone resorption), osteoprotegerin (OPG) and RANK ligand did not change, and serum levels of transforming growth factor- β (TGF- β), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and matrix MMP-3 were significantly decreased after 12 weeks of treatment [46]. In another study, bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) was elevated in patients with AS, but levels did not correlate with BASDAI or inflammation [47]. Overall, it is not fully

understood how all these biomarkers are related to disease activity which is still measured by subjective scores, such as BASDAI. Further research is needed to find reliable biomarkers for disease activity and response to treatment.

The prediction of response to treatment could allow physicians to target patient candidates for TNFi and hence potentially avoid side effects and costs of unnecessary treatment. Increased acute phase reactants, presence of peripheral arthritis, higher disease activity, higher functional status, younger age, male sex and HLA-B27 positivity were independent predictors for achieving clinical response and/or for continuation of TNFi therapy in multivariate analyses in one study [48.] although the association was not powerful enough to predict response to treatment in a single patient. In another study, a prediction model to identify AS subpopulations likely to respond to TNFi showed that the combination of six variables: CRP, HLA-B27 genotype, BASFI, age, enthesitis and choice of therapy adequately predicted clinical improvement following TNFi therapy [49]. The development of a prediction model may support physicians in decision making on TNFi therapy in AS in daily clinical practice.

6. Scientific rationale

The pathogenesis of AS remains incompletely understood. Cytokines and inflammatory cells have been found to be elevated in patients with AS suggesting their potential role in this disease. Cytokines are soluble proteins that have specific roles in inflammatory response, arranging the interaction between cells of the immune system and can be broadly divided into pro-inflammatory and anti-inflammatory types. Cytokines considered to be pro-inflammatory include TNF- α , interferon gamma, IL-1 and IL-6. These molecules have been associated with T and B cell differentiation, lymphocyte and monocyte chemotaxis and the induction of acute phase reactants. By contrast, anti-inflammatory cytokines, including IL-4 and IL-10, block monocyte production of IL-1, TNF- α and IL-6 [50].

There is now ample evidence showing the role of TNF- α on the pathogenesis of AS. This has been demonstrated by the beneficial results of biological therapy in patients with AS. TNF- α was found increased in the serum of patients with AS, as well as IL-6 which correlates with clinical and parameters of disease activity [51,52].

Another important finding in the pathogenesis of AS has been the elucidation of the role of CD4⁺ Th17 T cells and the IL-23/IL-17 axis. T cells have been classified into Th1 and Th2 depending on the kind of cytokines they produce when they are stimulated to differentiate. Th17 cells are a third subset of the T-helper cells group that produces different types of cytokines, such as IL-17. Th17 is implicated in the autoimmune diseases. IL-23 induces the proliferation of Th17 cells, but naïve T cells do not express receptors for IL-23. The interaction among molecules, such as IL-6 and TGF- β , induces the development of Th17 cells. Th17 express

transcription factors whose interaction causes expression of the receptor for IL-23. IL-23 acts on T cells that are already committed to the Th17 lineage.

Unregulated Th17 responses or overwhelming IL-17 production from T cells and other sources is associated with chronic inflammation and severe immunopathological conditions. IL-17 has an important role in inducing and maintaining chronic inflammatory diseases [53,54].

Serum IL-17 and IL-23 levels have been found significantly higher in AS patients than in healthy controls and the levels correlate to disease activity [55].

Phosphodiesterase (PDE) inhibitors are another subject of research in SpA.

PDEs comprise a large family of enzymes that metabolise the ubiquitous second messengers, cAMP and cGMP. PDE-4 is widely distributed in cell types implicated in chronic inflammatory diseases. It is expressed in leukocytes and hydrolyses cAMP. Raised cAMP levels exert inhibitory effects on many inflammatory cells via activation of protein kinase A. PDE-4 inhibitors reduce cAMP hydrolysis interfering with cellular signalling and suppressing the activation of a variety of inflammatory cells and they are considered a promising anti-inflammatory drug [56-58].

7. Competitive environment

The biological therapies currently available for the treatment of AS are all directed against pro-inflammatory molecules, in particular TNF- α . Although other pro-inflammatory molecules have been successfully targeted in other inflammatory diseases, their efficacy has been modest in AS (Tables 1 – 5). Treatments still in development are also described.

7.1 Biological therapies with approval for other rheumatic diseases

Preliminary data suggested that other biologics licensed for RA might hold promise for SpA, but subsequent results have been disappointing. The information about safety and efficacy of these drugs in AS comes largely from observational studies and clinical reports. Randomised controlled trials are needed to better balance their usefulness in this disease. Biological treatments for RA on the market without approval for AS are described below.

7.1.1 Tocilizumab and other blockers of IL 6

Tocilizumab is a humanised monoclonal antibody to the human IL-6 receptor [59] that has been found effective in RA [60]. However, the role of IL-6 in the pathogenesis of AS remains controversial. IL-6 levels were found to be elevated in patients with AS and SpA and correlated with disease activity [51]. IL-6 was expressed in biopsies of SIs from patients with AS, particularly those with recent-onset disease [61], although it was not considered a crucial regulator in an animal model of TNF-mediated bilateral sacroiliitis [62]. Moreover, a correlation between the baseline IL-6 level and the MRI score

and BASDAI has also been shown [45]. These data suggest a role of IL-6 in AS.

A total of 51 case reports of SpA treated with tocilizumab were found (Table 1) [63-72]. The first case was described by Wendling *et al.* [67] who reported a patient with spondyloarthropathy who responded to anti-IL6 antibody followed by a combination therapy of anti-CD4 and anti-IL-6 antibodies. Several other reports also echoed this response [64-69]. However, an observational study which included 21 patients with axial and peripheral SpA [63] found no clinically relevant response in patients with axial disease and the effects were mixed in the group with peripheral disease after treatment with tocilizumab. This was also the case on patients who had been exposed to TNFi.

The largest randomised controlled trial, with tocilizumab in AS included 48 patients all naïve to TNFi for anti-TNF, and did not show significant efficacy as against placebo [73].

Sarilumab is the first fully human monoclonal antibody directed against IL-6R α . The safety and efficacy of sarilumab in AS was assessed in a randomised controlled trial. The intent-to-treat and safety populations in this study comprised 301 and 300 patients, respectively. The patients included were refractory or intolerant to NSAIDs, and naïve for anti-TNF therapy [74]. Efficacy was assessed after 12 weeks of sarilumab treatment. Although sarilumab was generally well tolerated, the study failed to demonstrate efficacy in patients with AS assessed by the ASAS 20 response. In patients with a high baseline CRP, a trend was noted in the percentage of patients achieving ASAS 20 only in the highest dose of sarilumab (150 mg) compared to patients in the placebo arm. Sarilumab development is now stopped in SpA.

7.1.2 Anakinra

IL-1 is a pro-inflammatory cytokine [75] which is upregulated in peripheral tissues in AS. IL-1 polymorphisms are associated with AS [76]. A prominent feature of AS and SpA is diffuse osteitis in the spine and peripheral sites [77], and this is likely to be associated with osteoclastic activation that contributes to joint damage at these sites. IL-1 has a prominent role in osteoclastic-mediated bone damage [78]. Therefore, IL-1 antagonism may be of importance in controlling the osteitis associated with AS and SpA.

There are 29 case reports of SpA patients treated with anakinra (Table 2) [79,80] showing some conflicting results. In one open-label study with 20 NSAID refractory patients with AS treated with anakinra over 24 weeks, there was some benefit shown in only a small number of patients [80,] with one patient 3 days post-discontinuation of the drug with a further three showing a clinical response up to 3 months after treatment was stopped. By contrast, another study with nine patients showed that 67% of patients achieved an ASAS 20 response after 12 weeks of treatment [79]. However, injection site reactions were described in all the patients reported.

7.1.3 Rituximab

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody against CD20. It is licensed for use in patients with RA who have failed

Table 1. Safety and efficacy of tocilizumab in AS.

Ref.	Design	n	Disease	Time FU	Efficacy	Safety	Image
[63]	Observational study	21	n = 13 axial spondyloarthritis (had failed treatment with three anti-TNF and five also abatacept and one rituximab) n = 8 peripheral spondyloarthritis (seven had failed treatment with three anti-TNF and the remaining with two anti-TNF)	3 – 6 months	No patients with axial disease had at least a 20 mm decrease in BASDAI or a BASDAI 50 response or major ASAS endorsed disease activity score improvements Yes Good DAS28 response achieved in four patients with peripheral disease	Well tolerated No serious adverse events	NA
[64]	Clinical report	1	AS + Crohn's disease. Previous infliximab + leflunomide; adalimumab + MTX; abatacept; certolizumab	11 months	No tender joints nor swollen joints. Morning stiffness < 1 h. Inflammatory markers within normal ranges. BASDAI 6.1 →4.3. Psoriasis skin lesions reduced	No side effects	NA
[65]	Clinical report	1	AS without peripheral or extra-articular manifestation, insufficient response to NSAIDs, sulfasalazine, MTX and all three available anti-TNF at that moment	6 months	Yes Week 26: morning stiffness was halved from 60 to 30 min; BASDAI reduced from 6.1 to 3.6; ESR and CRP had normalised; BASMI 7 →6; BASFI 6.6 →5.2; NAIDs could be reduced ASAS 20 achieved and nearly ASAS 50	NA	MRI did not improve over the 18-week follow-up.
[66]	Clinical report	1	AS HLAB27 positive without peripheral arthritis who failed the three available anti-TNF	12 months	Yes At 4 weeks: BASDAI 3 →0.9 BASFI 6 →1.5 ASDAS 2.2 →1.3	NA	NA
[67]	Clinical report	1	SpA with axial and peripheral involvement (He was treated with a combination of murine anti-CD4 and anti-IL6)	4 months	Yes Disappearance of pain and synovitis, recovery of walking, reduction and normalisation of CRP	No side effects	NA
[68]	Clinical report	1	SpA axial and peripheral (she was naive anti-TNF)	5 months	Yes Serum CRP and SAA levels normalised; VAS 5.6 →0; swollen joints 1 →3; tender joints 6 →5; DAS28 CRP 4.79 →1.08	No adverse events	Ga-citrate scintigraphy showed a marked reduction in uptake for the bilateral pelvic and ankle joints as well as for the left shoulder and right knee joint

VAS: Visual analogue scale.

Table 1. Safety and efficacy of tocilizumab in AS (continued).

Ref.	Design	n	Disease	Time FU	Efficacy	Safety	Image
[70]	Observational study	18	Axial SpA (n = 9 AS, n = 3 PsA, n = 6 USpa) (n = 17 resistant to anti-TNF; n = 1 with contraindications for anti-TNF)	16 months	No 10 patients stopped therapy for inefficacy 5/8 fulfilling the NY criteria stopped for inefficacy ESR and CRP normalised in all patients but were not correlated with clinic Synovitis improved in 7/12 and enthesitis in 3/10	One patient anaphylactoid infusion three patients infections No severe infection or adverse event was observed	NA
[69]	Clinical report	1	AS HLAB27 positive with peripheral involvement. Naive for anti-TNF. Concomitant treatment with MTX and prednisolone 15 mg was taken.	6 months	Yes BASDAI 3.3→0.4 BASFI 2.7→0.1 BASMI unchanged CRP decreased and remained at 0.04 mg/dL	No adverse events	Enthesitis in knee joint disappeared after 6 month of treatment Ossified ligament cross-linking the intervertebral disk of the lumbar spine did not change
[73]	Clinical trial	48	AS	12 weeks	No Proportion of patients achieving ASAS20 or 40 was not significantly different in tocilizumab patients versus placebo, individual ASAS components or BASDAI endpoints	Safety profile consistent with that seen in RA	NA
[72]	Clinical report	1	SpA who failed the three TNF antagonists	4 months	No Patient reported no improvement and the BASDAI failed to decrease The laboratory markers of inflammation returned to normal	Well tolerated	NA
[71]	Observational study	5	Axial SpA refractory to NSAIDs, DMards, and Anti-TNF	3 – 7 months	No At third infusion: 0% of the patients achieved BASDAI 20; BASFI was stable or worse; ESR decreased except in one patient; CRP decreased except in one patient	No adverse reactions were noticed	NA

VAS: Visual analogue scale.

Table 2. Safety and efficacy of anakinra in AS.

Ref.	Design	n	Disease	Efficacy	Safety	Time FU	Image
[80]	Observational study	20	AS. Did not respond to NAIDs treatment Previous treatment with anti-TNF blockers was allowed	No 5/13 achieved ASAS 20 4/13 ASAS 40 2/13 ASAS 70 No changes in CRP	Injection site reaction in 90% of patients (one patients discontinued treatment due to injection site reaction) No infections	24 weeks	10 FU MRI investigation at study end No improvement in acute inflammatory lesions
[79]	Observational study	9	AS; failed at least one NAIDs. No previous anti-TNF	Yes 6/9 (67%) achieved ASAS 20 3/9 (53%) achieved ASAS 50 and ASAS 70 BASDAI 5.88→3.63 BASFI 5.88→3.63 ASQol 12→8 CRP 31→17 mg/L ESR 19→15	Injection site reaction in all nine patients and mild headaches	3 months	Of the 38 regions of enthesitis/osteitis determined at baseline, 23 (61%) improved or regressed completely

treatment with one or more TNF- α antagonists. Immunohistological studies of specimens removed during spinal surgery for AS have shown significantly increased numbers of CD20⁺ B cells within joints exhibiting persistent inflammatory lesions, most notably facet joints, in correlation with MRI findings [81,82]. There are 49 case reports of rituximab use in AS patients [83-88] (Table 3). Most of the cases that were naïve to TNFi responded to some degree to rituximab plus steroids. By contrast, the efficacy seemed to be lower in the patients who had been previously treated with TNFi. Larger controlled studies are needed to elucidate a possible role of rituximab in those AS cases that may have contraindications to TNFi therapy. Further, there have been some reports describing induction and worsening of psoriasis lesions with rituximab [89,90], although observational biological therapy registries do not support a causative role in new-onset or flare of pre-existing psoriasis in patients with RA [91].

7.1.4 Abatacept

Abatacept is a T-cell modulator cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) IgG with a modified Fc which has been shown to selectively modulate the CD80/86:CD28 costimulatory signal required for full T-cell activation and which is approved for the management of RA [92].

T cells might play a role in the pathogenesis of AS. Mononuclear cell infiltrates are mainly found in cartilage and the subchondral bone. In early, active sacroiliitis, T cells and macrophages are dominant in these infiltrates, suggesting a specific cellular immune response [93]. Furthermore, T-cell responses from CD4 and CD8 T cells against proteoglycan have been found circulating in the peripheral blood of patients with AS [94,95]. There are two studies that assessed the efficacy and safety of abatacept in AS, described in Table 4, including a total of 37 patients. Both studies failed to show a major response with abatacept.

7.1.5 Certolizumab

Certolizumab is a PEGylated Fab fragment of a humanised anti-TNF monoclonal antibody that neutralises the activity of TNF [66]. Certolizumab was approved for treatment of RA in combination with MTX in the United States and Europe in 2009. The use of PEGylation increases the half life of the molecule and eliminates the chimeric Fc portion. It is therefore hoped that adding polyethylene glycol will produce a long-lasting compound with fewer side effects, although it remains to be shown whether PEGylation does indeed confer these advantages in clinical practice [66]. Clinical trials in Phase III are ongoing for the use of certolizumab in AS.

7.2 Biological therapies in development for patients with AS

There are several molecules that are being developed for the treatment of AS (Table 5).

7.2.1 Secukinumab

Secukinumab is a fully human monoclonal antibody that inhibits IL-17A. The safety and efficacy of secukinumab has been assessed in a double-blind, placebo-controlled study [96]. A total of 30 patients fulfilling the 1984 modified New York criteria for active AS were enrolled. Secukinumab induced significantly higher ASAS 20 responses than placebo at week 6. No early safety signals were noted in this study population. The changes in the MRI induced by secukinumab have been assessed in a 28-week double-blind placebo-controlled study [97]. A total of 27 patients (22 on secukinumab and 5 on placebo) who fulfilled the 1984 modified New York criteria had evaluable MRI at baseline. After treatment with only two infusions of secukinumab, substantial reductions of spinal inflammation as detected by MRI were seen. MRI changes

Table 3. Articles on efficacy and safety of rituximab in AS.

Ref.	Design	N	Disease	Time FU	Efficacy	Safety	Results MRI
[83]	Case report	1	AS	24 weeks	Yes one anti-TNF naïve patient. At 4 weeks decreased: BASDAI: 2.75→0.4 Back pain score: 8→1 CRP: 13→2 mg/L	No adverse events	Bone marrow oedema detected by MRI disappeared almost completely at week 14
[84]	Phase II clinical trial	20	AS	24 weeks	Yes: 10 TNF-blocker naïve patients. Response: 50% ASAS 20; 40% ASAS 40; 30% partial remission; 50% achieved a BASDAI 50 No: 10 patients treated previously with TNF-blocker. Response: 30% ASAS 20; 10% ASAS 40; none 50% improvement in BASDAI	90 adverse events: Infections of the upper respiratory tract (n = 13); infusion reactions (n = 7)	No change in the mean score on the Berlin modification of the ASSPI MRI.
[85]	Observational study (French Registry)	3	AS	> 18 m in the responders At least 6 m the non-responders	Yes: one TNF-blocker naïve patient. Value of baseline/6 m: BASDAI 68/32; ESR-CRP 142 – 111/90 – 177; VAS 80/30 No: 2 patients with previous anti-TNF. Value of baseline/6 m: first patient: BASDAI 56/53; ESR-CRP 38 – 57/31 – 50 Second patient: ESR-CRP 142 – 90/111 – 177	NA	NA
[86]	Case report	1	AS Hepatitis B	7 m	Yes: one anti-TNF naïve patient. Values baseline/7 m: BASDAI 8.6/1; BASFI 7/1; VAS patient 95/2; VAS physician 90/3; ESR 90/3; CRP 66/23	NA	NA
[88]	Observational study	26	SpA (3/26 patients naïve for anti-TNF therapy)	Mean number of rituximab courses 1.5(1 – 5)	Yes: 11/23 was efficacious: 3/3 anti-TNF naïve patients and 8/23 TNF non-responders	NA	NA
[87]	Case report	1	AS Vasculitis	6 m	No: one patient previously treated with anti-TNF. Values baseline/6 months: ESR 27/33; CRP 32/36; BASDAI 92/79	NA	NA

BASDAI: Bath ankylosing disease activity index; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; CRP: C reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; FU: Follow up; NA: Not available; R: Rituximab; VAS: Visual analogue scale.

were seen as early as 6 weeks after start of treatment and were maintained up to week 28. Results are consistent with MRI findings obtained in previous AS trials with TNFi. These results provide support that secukinumab may be a potential treatment for patients with active AS.

There are currently other anti-IL-17 agents under evaluation that seem to be efficacious for other autoimmune disorders, such as autoimmune uveoretinitis [98,99], or skin psoriasis, such as ixekizumab [100].

7.2.2 Apremilast

Apremilast (APR) is a novel, orally available small molecule that specifically inhibits PDE-4, increasing intracellular cAMP and thus modulates multiple pro- and anti-inflammatory mediators. The efficacy and safety of APR has been assessed in a double-blind, placebo-controlled Phase II pilot study in AS patients, uncontrolled on conventional NSAIDs, and with daily spinal pain and stiffness for ≥ 2 weeks [101]. A total of 36 subjects had ≥ 1 post-baseline assessment (intent-to-treat population)

Table 4. Safety and efficacy of abatacept in AS.

Ref.	Design	n	Time follow-up	Disease	Efficacy	Safety	Image
[112]	Phase II clinical trials	15 with inadequate response to anti-TNF (Group 1) 15 anti-TNF naïve patients	36 weeks	AS	No ASAS 40: 13% at week 24 in group 1. 0% of group 2 ASAS 20: 27% group 1; 20% group 2 No change of BASDAI, patient global assessment or CRP	Well tolerated	NA
[113]	Observational study	Seven with failure of at least two anti-TNF	6 months	n = 5 AS; n = 2 undifferentiated spondyloarthritis	No No patient had an at least 50% decrease in the BASDAI one patient had an at least 2 cm decrease in BASDAI No changes in pain or patient global assessment score	No significant adverse events	NA

Table 5. Compounds in development.

Compound	Company	Mechanism of action	Stage of development
APR	Celgene	Inhibits PDE-4	Phase III
Secukinumab	Novartis	Human monoclonal antibody that inhibits IL-17A	Phase III
Sarilumab	Sanofi	Human monoclonal antibody directed against IL-6R α	Phase IIb
Certolizumab	UCB	Anti-TNF	Phase III

and completed the study. At week 12, APR was associated with a trend to greater mean improvement from baseline for all clinical assessments compared with placebo. There was a significant mean percentage change from baseline in levels of sclerostin and RANKL, but not of OPG levels, in the APR group as against placebo group. These results show that APR may be effective and well tolerated in AS and modulates biomarkers of bone biology. Larger Phase III studies of APR in AS are now underway.

8. Potential development issues

TNFi drugs have been seen to be effective in AS. However, studies with the anti-TNF currently on the market have been done with patients meeting the New York criteria and as such at and advanced or established disease state. The term axial SpA encompasses all disease stages in AS referring to cases with structural changes visible on X-ray in SIs and/or spine as well as those who may have evidence of inflammation on MRI but not on X-ray. Clinical trials with TNFi drugs in these cases of nr-axial SpA have demonstrate efficacy comparable if not superior to that seen in more advanced disease [102,103].

A challenging clinical situation is how long to continue the biological therapy for and if the dose of these drugs can be reduced. In this line, some observational studies have been published. In one study in Korean population, etanercept 25 mg/week was effective to maintain remission for AS [104]. In another study in United Kingdom, low-dose infliximab (3 mg/kg at 8 weekly infusions) was effective in the treatment of AS [105]. However, a recommendation cannot be made to establish whether reducing the dose is feasible or not in all the patients [106].

On the other hand, other studies have assessed if it is possible to stop treatment when the patient gets into remission. In a study with infliximab, the treatment was stopped after 3 years in all the patients. The majority of the patients (90.5%) had a relapse, within 36 weeks [107]. Similar findings have been described with etanercept and adalimumab [108]. Therefore, data available so far do not support the discontinuation of TNFi in patients who respond.

Regarding treatment drugs, ustekinumab is a human monoclonal antibody binding with high affinity to the p40 subunit of IL-12 and IL-23 and therefore it inhibits the two cytokines. It is approved for the treatment of moderate to severe psoriasis and it has been shown in Phase II clinical

trials to be efficacious in controlling the signs and symptoms of psoriatic arthritis [109]. There is currently one study under way looking at efficacy of ustekinumab in AS.

Novel small therapeutic molecules are currently under development for the treatment of RA and systemic lupus erythematosus. Potential advantages of these molecules are convenience of administration as oral drugs and decreased cost. It is hoped that their risk–benefit profile would be comparable to biologics. Efficacy has been shown for kinase inhibitors in Phase III [110] and Phase II trials [111] (fostamatinib) in RA. The potential of these drugs in AS should be studied in the future.

9. Conclusions

AS is a chronic illness that primarily involves the axial skeleton in particular the spine and the SIs. The knowledge of disease pathogenesis in this condition has advanced significantly in the last decade. An important development has been the significant decrease in the delay to diagnosis which is due to the increased use of MRI and greater clinical awareness now that there are effective therapies available. Early diagnosis has enabled a more timely initiation of therapy which is believed to improve the long-term prognosis.

Although the pathogenesis of AS is not fully understood, cytokines, such as TNF- α , are now recognised as key inflammatory mediators in AS. This is confirmed by the clinical efficacy of biologic drugs against TNF- α . Four TNFi agents are currently approved for the treatment of patients with active AS who have insufficiently responded to NSAIDs. However, despite leading to good control of clinical signs and symptoms of disease as well as having a good safety profile, the ability of these drugs to modify radiological disease progression is still not fully confirmed.

Other potential therapeutic targets, such as IL-6, IL-1, B cells or CD4, have been explored with little benefit. Drugs against new promising targets, such as IL-17, are now under development.

10. Expert opinion

TNFi are highly efficacious treatments in AS that have improved the prognosis of these patients resulting in long-term functional benefit. However, there are still patients with severe disease not responding to TNFi or with contraindications to these drugs. Moreover, there is currently no alternate option in case of anti-TNF failure. Alternate options are currently one of the main unmet needs in clinical practice.

There have been several important developments in basic and clinical research in recent times. Clinical research has shown that an early diagnosis is of great importance to improve the prognosis of patients with AS. Achieving this issue needs to be based not only on the access to MRI for the diagnosis but also on improving the knowledge and raising awareness about these diseases among the medical community, as well as for patients and their relatives. With regards to prognosis, accurate predicting models need to be validated. Genetic studies might help to establish the prognosis in patients and the risk of disease in relatives.

Studies about the interrelation between immune cells by means of molecules such as cytokines or MMP have contributed to elucidate the pathogenesis of AS and have enabled the development of new drugs against molecules, such as IL-17. However, neither the pathogenesis of AS nor the relationship of the skeletal manifestations with the extra-articular disease such as uveitis or enteropathic disease is not currently understood.

The use of TNFi improves pain and function in patients with AS, but at present, a modification of the disease has not been demonstrated. Research needs to assess if new bone formation can be prevented if patients are treated early with TNFi and if this can lead to cessation of radiographic progression.

Declaration of interest

The authors state no conflict of interest and have received no payment in preparation of this manuscript.

Bibliography

Papers of special note have been highlighted as either of interest (●) or of considerable interest (●●) to readers.

1. Wendling D, Prati C, Claudepierre P, et al. Non-radiographic spondyloarthritis: A theoretical concept or a real entity? *Joint Bone Spine* 2012; [Epub ahead of print]
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8
3. Wendling D, Prati C. Biologic agents for treating ankylosing spondylitis: beyond TNF α antagonists. *Joint Bone Spine* 2011;78(6):542-4
4. Currence S, Graham D, Little H, et al. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26(2):186-90
5. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1369-74
6. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm follow-up study. *J Rheumatol* 2010;37:1195-9
7. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Outcome of possible ankylosing spondylitis in a 10 years' follow-up. *Clin Rheumatol* 1987;6:60-6
8. Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. [ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis]. *Z Rheumatol* 2009;68(7):591-3
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83
10. Salvadorini G, Bandinelli F, Delle Sedie A, et al. Ankylosing spondylitis: how diagnostic and therapeutic delay have changed over the last six decades. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(4):561-5
- **A landmark study showing how the early diagnosis of AS has improved in the last decade.**
11. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756-65
- **Clinical evidence suggesting that continuous use of NSAIDs reduces radiographic progression in symptomatic patients with AS.**
12. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1623-9
13. Haroon N, Kim TH, Inman RD. NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis Bagging big game with small arms? *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1593-5
14. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1616-22
- **Clinical evidence showing high NSAIDs intake over 2 years is associated with retarded radiographic spinal progression in AS.**
15. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499-505
16. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-91
17. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2136-46
18. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3402-12
19. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2112-17
20. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-36
21. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2012; Epub ahead of print
22. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):878-84
23. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):340-5
- **Evidence for a long-term and efficacy of anti-TNF therapy in AS over 5 years.**
24. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):672-80
25. Martin-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in

- patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(2):238-45
26. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(5):700-6
 27. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):3063-70
 28. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1324-31
 29. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 Aug;48(8):2122-7
 30. Rodriguez Lozano C. Safety of biological therapies: new data from BIOBADASER. *Reumatol Clin* 2011;6S3:S1-6
 31. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(1):71-80
 32. Fernandez-Espartero MC, Perez-Zafrilla B, Naranjo A, et al. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(4):330-7
 33. Dreyer L, Mellekjaer L, Andersen AR, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNFalpha inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2012; Epub ahead of print
 34. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):124-31
 35. Busquets N, Tomero E, Descalzo MA, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(11):1999-2004
 36. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(9):1029-35
 37. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):850-5
 38. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(5):615-18
 39. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67
 40. Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, et al. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther* 2012;29(3):234-48
 41. Boonen A, de Vet H, van der Heijde D, van der Linden S. Work status and its determinants among patients with ankylosing spondylitis. A systematic literature review. *J Rheumatol* 2001;28(5):1056-62
 42. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006;78:4-11
 43. Mattey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R127
 44. Arends S, van der Veer E, Groen H, et al. Serum MMP-3 level as a biomarker for monitoring and predicting response to etanercept treatment in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;38(8):1644-50
 45. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):511-17
 46. Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH. Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol* 2007;34(8):1753-9
 47. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74(3):304-5
 48. Arends S, van der Veer E, Kallenberg CG, et al. Baseline predictors of response to TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(3):290-8
 49. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):973-81
 50. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1128-32
 51. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33(10):927-31
 52. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26(2):211-15
 53. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361(9):888-98
 54. Wendling D. IL-23 and IL-17 in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1547
 55. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc* 2012;75(7):303-8
 56. Castro A, Jerez MJ, Gil C, Martinez A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in immunomodulatory responses: advances in the development

- of specific phosphodiesterase inhibitors. *Med Res Rev* 2005;25(2):229-44
57. Kroegel C, Foerster M. Phosphodiesterase-4 inhibitors as a novel approach for the treatment of respiratory disease: cilomilast. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(1):109-24
58. Souness JE, Aldous D, Sargent C. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of cyclic AMP phosphodiesterase type 4 inhibitors. *Immunopharmacology* 2000;47(2-3):127-62
59. Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(5):683-90
60. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1580-4
61. Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):713-20
62. Hayer S, Niederreiter B, Nagelreiter I, et al. Interleukin 6 is not a crucial regulator in an animal model of tumour necrosis factor-mediated bilateral sacroiliitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1403-6
63. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? a multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R53
64. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallerier P, Gabay C. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine* 2010;77(6):625-6
65. Henes JC, Horger M, Guenaydin I, et al. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2217-18
66. Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol* 2011;38(7):1527
67. Wendling D, Racadot E, Toussiro E, Wijdenes J. Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy. *Br J Rheumatol* 1996;35(12):1330
68. Tanaka T, Kuwahara Y, Shima Y, et al. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum* 2009;61(12):1762-4
69. Shima Y, Tomita T, Ishii T, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2011;21(4):436-9
70. Dudler J, Aubry-Rozier B. Tocilizumab in axial spondylarthropathies: about 18 cases. Abstract EULAR 2011
71. del Castillo pinol N, Gossec L, Roux C, Dougados M. Tocilizumab for treatment of refractory spondyloarthritis: report of 5 patients. Abstract EULAR 2011
72. Wendling D, Bossert M, Prati C. Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77(6):624-5
73. Sieper J, Thompson L, Harari O, Dougados M. TOCILIZUMAB (TCZ) is not effective for the treatment of Ankylosing Spondylitis (AS): results of a phase 2, international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Abstract EULAR 2012
74. Sieper J, Inman R, Badalamenti S, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study (ALIGN). Abstract EULAR 2012
75. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2196-204
76. McGarry F, Neilly J, Anderson N, et al. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(12):1359-64
77. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):766-73
78. Jimi E, Nakamura I, Duong LT, et al. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. *Exp Cell Res* 1999;247(1):84-93
79. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1041-5
80. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):296-8
81. Appel H, Maier R, Loddenkemper C, et al. Immunohistochemical analysis of osteoblasts in zygapophyseal joints of patients with ankylosing spondylitis reveal repair mechanisms similar to osteoarthritis. *J Rheumatol* 2010;37(4):823-8
82. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R143
83. Huang Y, Cheng F, Zhang X, Tang J. Marked reduction of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in a patient with ankylosing spondylitis after rituximab treatment. *J Rheumatol* 2011;38(9):2083-4
84. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1290-7
85. Nocturne G, Dougados M, Constantin A, et al. Rituximab in the spondyloarthropathies: data of eight patients followed up in the French

- Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):471-2
86. Rodriguez-Escalera C, Fernandez-Nebro A. The use of rituximab to treat a patient with ankylosing spondylitis and hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(11):1732-3
87. Wendling D, Auge B, Streit G, et al. Lack of short-term efficacy of rituximab upon symptoms of ankylosing spondylitis treated for an associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 2008;75(4):510-11
88. Wendling D, Dougados M, Berenbaum F, et al. Rituximab Treatment for Spondyloarthritis. A Nationwide Series: data from the AIR Registry of the French Society of Rheumatology. *J Rheumatol* 2012; Epub ahead of print
89. Hardcastle SA, Gibbs S, Williamson L. Atypical psoriasis following rituximab for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39(6):1303-4
90. Olivieri I, D'Angelo S, Leccese P, et al. Worsening of psoriasis with rituximab therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(6):926
91. Thomas L, Canoui-Poitrine F, Gottenberg JE, et al. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol* 2012;39(5):893-8
92. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353(11):1114-23
93. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59(2):135-40
94. Zou J, Zhang Y, Thiel A, et al. Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(7):846-55
95. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, et al. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):722-9
96. Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. The anti-IL17A monoclonal antibody secukinumab (AIN457) showed good safety and efficacy in the treatment of active ankylosing spondylitis. Abstract ACR 2011. Abstract number 779
- **An alternative option treatment for patients with AS.**
97. Baraliakos X, Braun J, Laurent D, et al. Interleukin-17A blockade with secukinumab reduces spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis as early as week 6, as detected by magnetic resonance imaging. Abstract ACR 2011. Abstract number 2486D
- **A new treatment for AS under development and with efficacy assessed by MRI.**
98. Zhang R, Qian J, Guo J, et al. Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by Anti-IL-17 antibody. *Curr Eye Res* 2009;34(4):297-303
99. Leonardi C. Response to brodalumab and ixekizumab, anti-interleukin-17-receptor antibodies for psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012;167(4):714-15
100. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366(13):1190-9
101. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; Epub ahead of print
- **An important pilot study suggesting efficacy of APR in AS.**
102. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981-91
- **A study showing efficacy of anti-TNF in nr-SpA.**
103. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):946-54
104. Moghimi J, Sheikhatvan M, Semnani V. The use of low-dose etanercept as an alternative therapy for treatment of ankylosing spondylitis: a case series. *Rheumatol Int* 2012;32(8):2271-4
- **This study shows alternative off-label etanercept dose for AS.**
105. Jois RN, Leeder J, Gibb A, et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis—clinically- and cost-effective. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(12):1566-9
106. Wendling D, Prati C, Goupille P, Mulleman D. Optimizing TNFalpha antagonist therapy in patients with spondyloarthritis: why and how? *Joint Bone Spine* 2011;78(3):225-7
- **A good article on the strategies for optimising the treatment with TNF-α antagonists.**
107. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-44
108. Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3):342-8
109. Goldminz AM, Gottlieb AB. Ustekinumab for psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:86-9
110. Leah E. Clinical trials: phase III trial results for tofacitinib bring new oral DMARD therapy a step closer for patients with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(10):561
111. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):337-45
112. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):1108-10

113. Lekpa FK, Farrenq V, Canouï-Poitrine F, et al. Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition. *Joint Bone Spine* 2012;79(1):47-50

Affiliation

Noemi Busquets-Perez¹,

Helena Marzo-Ortega² & Paul Emery^{†3}

[†]Author for correspondence

¹Hospital General de Granollers,

Department of Medicine, Granollers, Spain

²University of Leeds and Leeds Teaching

Hospitals NHS Trust,

Leeds Institute of Molecular Medicine and Leeds

NIHR Musculoskeletal Biomedical Research

Unit, Leeds, UK

³Professor,

Chapel Allerton Hospital,

Section of Musculoskeletal Disease,

Chapelton Road, Leeds LS7 4SA, UK

Tel: +00 44 113 3924884;

Fax: +00 44 113 3924991;

E-mail: p.emery@leeds.ac.uk