

# **ARTROPATIA PSORIAZICĂ**

## **GHID DE TRATAMENT**

# **GHID TRATAMENT ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ**

- 1. DATE GENERALE**
- 2. EVALUARE CLINICĂ ȘI FACTORI CE INFLUENȚEAZĂ DECIZIA TERAPEUTICĂ**
- 3. SCOPUL TRATAMENTULUI**
- 4. RECOMANDĂRILE GRAPPA. ALGORITM TERAPEUTIC**
- 5. METODE DE TRATAMENT**
  - 5.1 Terapia non-farmacologică**
  - 5.2 Terapia farmacologică**
    - A. Antiinflamatoare nonsteroidiene**
    - B. Corticoterapie**
    - C. DMARDs**
      - I. Metotrexat**
      - II. Leflunomide**
      - III. Sulfasalazina**
      - IV. Ciclosporina**
      - V. Hidroxiclorochina. Săruri de aur**
      - VI. Psoraleni**
      - VII. Derivati de acid retinoic**
      - VIII. Terapia biologică**
        - Criterii de includere**
        - Scheme terapeutice**
        - Evaluarea răspunsului la tratament**
        - Criterii de excludere**
        - Precauții. Reacții adverse**
  - 5.3. Tratamentul chirurgical**
- 6. MONITORIZAREA ACTIVITĂȚII BOLII**

## **1. DATE GENERALE**

**Artropatia psoriazică (AP)** este o artropatie inflamatorie cu prevalență cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe.

Artropatia psoriazică este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 – 60% din pacienți [1], cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative [2].

## **2. EVALUARE PROGNOSTICĂ. FACTORI CE INFLUENȚEAZĂ DECIZIA TERAPEUTICĂ**

Pentru confirmarea diagnosticului de psoriazis se recomandă folosirea criteriile CASPAR , având o specificitate de 98,7% și sensibilitate de 91,4%.

**Artropatia psoriazică este definită** dacă sunt cumulate ≥3 puncte prin sumarea următoarelor:

1. leziuni cutanate de psoriazis
  - a) diagnosticate în prezent de dermatolog, reumatolog
  - b) identificate în istoricul pacientului, confirmate de medicul de familie, dermatolog, reumatolog
  - c) istoric familial de psoriazis la rudele de grad I sau II
2. psoriazis unghial: onicoliză, pitting, hiperkeratoză

3. factor reumatoid negativ (printr-o altă metodă decât latex , de preferat ELISA sau nefelometrie)
  4. dactilită – tumefacția unui deget în întregime
    - a) în prezent diagnosticată de reumatolog
    - b) în istoric obiectivat de reumatolog
  5. obiectivarea radiologică a formării juxtaarticulare de os nou cu excepția osteofitelor
- Criteriul 1 este notat cu 2 puncte, restul cu 1 punct.

**Factorii de risc pentru prognosticul rezervat** al bolii (boala cu potențial distructiv eroziv articular) sunt [3]:

- numărul mare de articulații tumefiate
- VSH cu valori crescute
- eșecul la terapii de fond anteroioare
- prezența leziunilor destructive articulare (clinic și radiologic)
- pierderea funcționalității (evaluate prin scorul HAQ)
- scăderea calității vieții

### **3. SCOPUL TRATAMENTULUI**

Este reprezentat de inducerea remisiunii bolii sau cel puțin inducerea unei activități minime a bolii și ameliorarea calității vieții.

**Remisiunea bolii** apare la un număr mic de pacienți (18%) în absența terapiei continue, aceasta având o durată medie de 2,6 ani urmată de obicei de perioade de recădere [4]

**Morbiditatea și mortalitatea** – Pacienții cu artropatie psoriazică au risc crescut pentru apariția de afecțiuni cardiovasculare (HTA, angor, infarct de miocard)[5] cu creșterea mortalității[6-8].

**Managementul optim** al pacienților cu artropatie psoriazică constă în combinația tratamentului farmacologic cu cel nonfarmacologic, insuccesul celor două terapii impunând deseori tratament ortopedic. Cele două tipuri de terapii trebuie să fie complementare.

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de [9,10]:

- a. Manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice )
- b. Simptomatologia pacientului și factori de prognostic
  - activitatea bolii/inflamație
  - durere
  - nivel de funcționalitate/dizabilitate
  - prezența și gradul de extensie al leziunilor cutanate
- c. factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitantă)
- d. dorințele și expectativele pacientului

Schemele terapeutice trebuie să aibă în vedere atât afectarea articulară cât și cea cutanată, ori de câte ori este posibil fiind recomandat consultul dermatologic, fiind cunoscut faptul că anumite terapii utilizate în tratamentul artritei pot agrava leziunile cutanate[11].

În epoca medicinei bazate pe dovezi recomandările de tratament țin cont de **nivelele de evidență rezultate din studii clinice și /sau bazate pe opinia expertilor:**

Nivel evidență

- Ia – meta-analiza studiilor clinice control-randomizate,
- Ib- studii clinice control randomizate,
- IIa – studii clinice controlate,
- IIb terapie cvasixperimentală
- III studii descriptive (comparative, de corelație, caz control)
- IV raportări , opinia/experiența clinică ale expertilor

Pe baza acestora se stabilesc **gradele de recomandare terapeutică** după cum urmează:

- A = categoria I de evidență
- B = categoria II de evidență sau extrapolare din I

- C = categoria III de evidență sau extrapolare din I sau II
- D = categoria IV de evidență sau extrapolare din II sau III

#### **4. RECOMANDĂRILE GRAPPA (Group for research and assessment of Psoriasis and psoriatic arthritis)**

GRAPPA recomandă alegerea tratamentului optimal în funcție de severitatea bolii.

	<b>Forma ușoară</b>	<b>Forma moderată</b>	<b>Forma severă</b>
<b>Artrite periferice</b>	<5articulații afectate	>5articulații afectate	>5articulații afectate
	Fără leziuni radiologice	Prezență leziunilor radiologice	Leziuni radiologice severe
	Fără afectare funcțională	Afectare funcțională moderată	Afectare funcțională severă
	Impact minim pe calitatea vieții	Impact moderat pe calitatea vieții	Impact sever pe calitatea vieții
	Evaluarea pacient – forma ușoară	Evaluarea pacient – forma moderată	Evaluarea pacient – forma severă
<b>Afectarea cutanată</b>	<5% din S corporalăPASI<5 asimptomatic	<10% din S corporalăPASI, DQLI<10Fără răspuns la terapia topică	>10% din S corporalăPASI>10, DLQI>10Fără răspuns la terapia topică
<b>Afectarea axială</b>	Durere ușoară, fără afectare funcțională	BASDAI>4, afectare funcțională	Afectare funcțională
<b>Entezite</b>	1-2 locuri fără afectare funcțională	>2 locuri, afectare funcțională	>2 locuri, afectare funcțională sau absența răspunsului
<b>Dactilită</b>	Durere absentă.ușoară fără afectare funcțională	Forme erozive sau afectare funcțională	Absența răspunsului

PASI- psoriasis activity score index, DLQI- dermatology life quality index

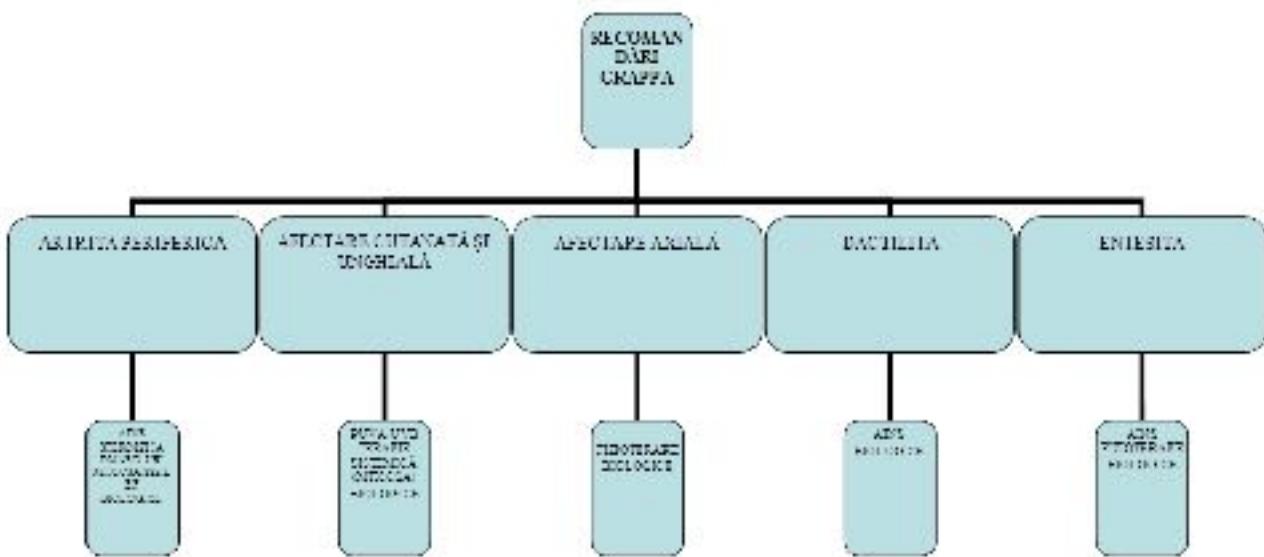
#### **Recomandări de tratament**

<b>FORME DE BOALĂ</b>	<b>TRATAMENT</b>	<b>NIVEL DE RECOMANDARE</b>

Forme periferice		
Ușoare	AINS	A
	Corticosteroizi intraarticular	D
Moderate Severe	Sulfasalazină	A
	Leflunomide	A
	Metotrexat	B
	Ciclosporină	B
	Inhibitori TNFalpha	A
Forme axiale		
Ușoare	AINS	A
Moderate		
	Kinetoterapie	A
	Analgezice	A
	Măsuri educaționale	A
	Injectare intraarticulară corticosteroizi	A
Moderate Severe	Inhibitori TNFalpha	A

Entezite		
Ușoare	AINS	D
	Fizioterapie	D
	Corticosteroizi	D
Moderate	DMARDs	D
Severe	Inhibitori TNFalpha	A
Dactilite	AINS	D
	Corticosteroizi	D
	DMARDs	D
Rezistente	Inhibitori TNF alpha (Infliximab)	A

## 5. METODE DE TRATAMENT



### 5.1. Terapia non-farmacologică cuprinde măsuri educative și terapia fizicală

- **Exercițiul fizic** (grad de recomandare A în afectarea axiaă și D în entezite)
- **Măsurile educative** (grad de recomandare în afectarea axială) au avut beneficii pe termen scurt asupra unor indici subiectivi (anxietate, motivarea pacientului), fără efect asupra durerii, fiind însă considerate costeficiente.

### 5.2. Terapia farmacologică

#### A.Antiinflamatoarele non-steroidiene (grad de recomandare A în afectarea periferică ușoară, axială ușoară și entesita ușoară, D în dactilită)

##### *Indicație*

AINS reprezintă prima alegere în formele ușoare de boală și în special în afectarea de tip spondilită secundară[9,10]. Există câteva semnale legate de posibila agravare a leziunilor cutanate de psoriazis concomitentă administrării acestora, fapt care însă nu a fost dovedit prin studii randomizate, placebo controlate[11,12].

##### *Tipul de AINS ales*

Nu există niciun studiu care să ateste o eficacitate superioară a unui AINS asupra celoralte. Se pot utiliza AINS clasice, COX-2 selective sau specifice[13].

În alegerea între AINS se va ține cont de factori individuali ai pacientului (afecțiuni gastrointestinale, astm, afecțiuni hepatice, insuficiența renală, boli cardiovasculare)

##### *Probleme legate de toxicitatea AINS*

- în perioada de sarcină, lactație va fi utilizat doar ibuprofenul până în săptămâna 30 de sarcină (datorită riscului de închidere precoce al canalului arterial) și paracetamolul
- toxicitatea gastrointestinală a AINS

Sunt considerați factori de risc pentru efectele secundare digestive ale AINS

- vârsta peste 65 ani
- antecedente de ulcer, hemoragie digestivă superioară
- asocieri medicamentoase-anticoagulante, corticosteroizi, antiagregante
- utilizarea prelungită la doze mari
- consumul de alcool, fumatul
- prezența Helicobacter Pylori
- comorbidități cardiovasculare, renale, hepatice, diabet zaharat

AINS clasice sunt contraindicate la persoane cu ulcer peptic activ/recent, hemoragie digestivă actuală/recentă și vor fi folosite cu precauție, obligatoriu cu protecție gastrică dacă există

antecedente de acest tip. Coxibii sunt contraindicați în caz de ulcer sau hemoragie digestivă active.

Pentru diminuarea riscului apariției toxicității gastrointestinale se recomandă

- a) utilizarea dozelor minime pentru controlul simptomatologiei, pe durate cât mai scurte; nu se vor utiliza concomitant mai multe AINS
- b) utilizarea coxibilor sau a paracetamolului pentru persoanele la risc
- c) asocierea inhibitorilor de pompă protonică (scad riscul de ulcerații gastrice și duodenale) sau a misoprostolului (același efect, dar mai prost tolerat). Deși blocanții H2 scad riscul ulcerațiilor duodenale, iar doza dublă scade riscul ulcerațiilor gastrice (mult mai frecvente), niciunul nu este aprobat pentru reducerea toxicității gastrointestinale a AINS.

### 3) Pacienți cu boli cardiovasculare

Actual se consideră că riscul tromboembolic este un efect de clasă al coxibilor, corelat cu doza și perioada de utilizare, neexistând dovezi concrete că utilizarea concretă a aspirinei în doza antiagregantă scade acest risc. Studii recente (MEDAL-diclofenac versus etoricoxib) aduc dovezi că nici AINS clasice nu sunt lipsite acest risc. În plus se pare că utilizarea AINS înaintea aspirinei (ibuprofen) scade efectul antiagregant al acesteia. Până la elucidarea acestor aspecte se recomandă respectarea indicațiilor EMEA/FDA-folosirea dozelor mici pe perioade cât mai scurte

4) La pacienții cu hipoperfuzie renală (depletie volemică, terapie diuretică concomitantă, insuficiență cardiacă, boli renale preexistente, ciroza hepatică cu ascită) se recomandă precauție în administarea AINS atât clasice cât și COX2 selective pentru evitarea insuficienței renale funcționale.

**B.Corticoterapia** – Utilizarea corticoterapiei orale pe termen lung trebuie să fie evitată la pacienții cu artropatie psoriazică deoarece poate duce la apariția psoriazisului pustular. În ceea ce privește administrarea intraarticulară (*grad de recomandare A în afectarea sacroiliacă ușoară, D în afectarea articulară periferică ușoară, dactilită, entezite*) trebuie evitată injectarea prin placă psoriazică[11,12].

### **C. Medicamentele ce modifică evoluția bolilor reumatice- DMARDs**

Pacienții cu forme moderate sau severe de boală necesită de la început medicație remisivă.

Tratamentul remisiv (de fond) al artritei psoriazice este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

#### **I) Metotrexatul (*grad de recomandare B în artrită, D în entesita moderată/severă, A în psoriazisul cutanat*)**

În pofida faptului că există foarte puține studii clinice randomizate care să ateste eficacitatea acestei terapii, metotrexatul rămâne alegerea de primă intenție în tratarea artropatiei psoriazice, fiind util în egală măsură în controlul afectării cutanate[14-17].

Se pot folosi doze de 7,5-25mg/săpt oral sau injectabil[18].

Pacienții care nu răspund la dozele de 25 mg/săptămână administrate timp de 6 până la 8 săptămâni este puțin probabil să răspundă ulterior la această schemă terapeutică.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt: intoleranță digestivă, creșterea enzimelor hepatice[19], anomalii hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie), reacții cutaneomucoase (rash cutanat, afotoză bucală, alopecia), pulmonare (dispnee, tuse, fibroză pulmonară) și renale (la doze mari poate determina insuficiență renală acută prin precipitarea în tubi). Acestea impun monitorizare lunară TGO, TGP, hemogramă și creatinina în primele 6 luni, apoi la 1-2 luni, radiografie pulmonară la inițierea terapiei apoi la un an/în funcție de simptomatologia pacienților. Administrarea concomitantă a acidului folic 1mg/zi în zilele fără metotrexat scade toxicitatea acestuia.

În ceea ce privește biopsia hepatică anteroiară administrării metotrexatului, nu există un consens general; Academia Americana de Dermatologie (AAD) și Fundația Națională de Psoriazis nu recomandă în mod curent biopsia hepatică[20,21], în timp ce Colegiul American de Reumatologie (ACR) o recomandă la pacienții cu istoric de consum de alcool, creștere persistentă a transaminazelor, infecție cronică cu virusul hepatic B sau C[22].

**II) Leflunomide** (*grad de recomandare A în artrita moderată/severă, psoriazisul cutanat și D în entesita moderată*)

Poate fi utilizată inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la metotrexat sau când metotrexatul este contraindicat.

Există câteva studii clinice randomizate care atestă eficacitatea acestei terapii în controlul atât al afectării articulare cât și cutanate[23,24].

Se folosesc doze de 20 mg/zi.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt: intoleranța digestivă (diaree), creșterea enzimelor hepatice. Acestea impun monitorizare lunară TGO, TGP, în primele 6 luni, apoi la 1-2 luni.

**III) Sulfasalazina** (*grad de recomandare A în artrita moderată/severă, psoriazisul cutanat și D în entesita moderată*)

Utilitatea ei în artropatia psoriazică a fost dovedită, ameliorând de asemenea și leziunile cutanate de psoriazis[25-30].

Nu influențează evoluția formelor axiale,

Doza eficientă este de 2-3g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă.

Sulfasalazina este bine tolerată. Reacțiile adverse care pot apărea sunt: intoleranța digestivă (greață, vârsături, dureri abdominale), citoliza hepatică, anomalii hematologice (leucopenie, trombopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, hemoliza-subiecții cu deficit de G6-PD), rash cutanat. Acestea impun o monitorizare riguroasă a tratamentului prin hemogramă și transaminaze la interval de 2-4 săptămâni în primele 3 luni, ulterior la 3 luni.

**IV) Ciclosporina** (*grad de recomandare B în artrita moderată/severă, D în entesita moderată, A în psoriazisul cutanat și C în cel unghial*)

Datele de eficiență terapeutică sunt obținute din 2 studii clinice randomizate, dublu orb, controlate[31,32].

Doza eficientă este de 3-5 mg/kg/zi

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt: toxicitate renală, HTA, manifestări neurologice diverse.

Se recomandă anterior instituirii terapiei evaluarea riguroasă a funcției renale precum și monitorizare lunară a creatininei în primele 6 luni, apoi la 1-2 luni

**V) Alte DMARDs**

Hidroxicloroquina – există studii izolate referitor la utilizarea ei în doze de 400 mg/zi la pacienții cu artropatie psoriazică. Se poate utiliza de asemenea cloroquina la o doza de 3,5 mg/kg/zi [33].

Există însă câteva raportări legate de exacerbarea leziunilor cutanate de psoriazis secundare administrării acesteia.

Sărurile de aur – în special forma injectabilă pot fi o alternativă terapeutică în doza de 50 mg/săptămână [34] sub control hematologic (supresie medulară) și renal (sindrom nefrotic secundar nefropatiei membranoase)

Azatioprina – beneficiază de un singur studiu clinic controlat care dovedește eficiență atât articulată cât și cutanată la doze de 150 mg/zi[35,36]. Necesară monitorizare hematologică, hepatică și renală

## **VII) Psoralen și lumina ultravioletă (PUVA)**

Sugestii legate de eficiență PUVA în tratamentul artropatiei psoriazice survin în urma unor studii necontrolate care au constatat ameliorarea artritei în special la pacienții care au avut ameliorarea leziunilor cutanate. Utilizarea acesteia este recomandată pacienților cu psoriasis sever [37]. Se poate utiliza în combinație cu DMARD-uri (date neconcluzante). Fototerapia și terapiile topice vor fi recomandate în colaborare cu servicii de dermatologie.

## **VIII) Derivații de acid retinoic**

Dozele utilizate sunt de 25-100 mg/zi. Instalarea răspunsului terapeutic este lentă (4 luni)[38]. Pot produce sindrom sicca sever și hiperlipemie.

Studiile clinice au fost efectuate cu etetretinat, dar acesta a fost retras de pe piață datorită toxicității sale. Eficiența terapiei cu acitretin (alt derivat) este nesigură în artropatia psoriazică.

## **VIII. Terapia biologică**

**Inhibitorii de TNF<sub>a</sub> (grad de recomandare A în psoriazisul cutanat, unghial, artrita periferică, afectarea axială, entesita și dactilita severe)**

Studiile de imunohistochimie au demonstrat că citokina majoră care întreține procesul inflamator cronic este TNF<sub>a</sub>, la fel ca în poliartrita reumatoidă, ceea ce a dus la încercarea utilizării terapiei anti TNF și la pacienții cu artropatie psoriazică. În baza studiilor clinice, care au evidențiat o ameliorare rapidă, semnificativă și de durată a simptomatologiei și statusului funcțional, trei tipuri de inhibitori de TNF<sub>a</sub> sunt actual aprobați pentru utilizare la pacienții cu artropatie psoriazică: Infliximab și Etanercept – 2003, Adalimumab – 2006. Ei și-au dovedit eficiența atât asupra manifestărilor articulare cât și cutanate ale bolii [39-54].

**Criterii de includere a pacienților cu artropatie psoriazică în tratamentul cu blocanți de TNF<sub>a</sub> (Infliximabum, Adalimumabum, Etanerceptum, Golimumabum)**

**1. Diagnostic cert** de artropatie psoriazică.

**2.** Pacienți cu artropatie psoriazică severă, activă, non responsivă la tratamentul remisiv clasic corect administrat, atât ca doze cât și durată a terapiei. Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca non responder la terapia remisivă clasă în cazul persistenței semnelor și simptomelor de artropatie psoriazică activă, în ciuda a cel puțin 2 cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2000 mg/zi pentru Sulfasalazinum; 3-5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum – timp de cel puțin 12 săptămâni fiecare;

**3.** Forma activă de artropatie psoriazică se definește ca prezența a cel puțin 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 78 articulații dureroase și 76 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulație), în cel puțin 2 ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puțin o lună, împreună cu cel puțin 2 criterii din următoarele 4:

- a. VSH > 28 mm la o oră;
- b. proteina C reactivă > 20 mg/l (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative);
- c. evaluarea globală a pacientului privind evoluția bolii (pe o scală de 0 – 10, care notează cu 0 = boala inactivă și 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 și 10;
- d. evaluarea globală a medicului privind evoluția bolii (pe o scală de 0 – 10, care notează cu 0 = boala inactivă și 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 și 10.

**4. Înaintea inițierii terapiei** se va evalua riscul pacientului cu artrita psoriazică de a dezvolta tuberculoză, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonară, IDR la PPD și /sau teste de tip IGRA – Quantiferon TB Gold. Pentru pacienții cu IDR la PPD>5mm și sau testați pozitiv la Quantiferon se

indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Înțând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

### **Scheme terapeutice cu blocanți de TNF α**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF, pe care îl consideră adekvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel :

1. **Infliximabum:** se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piață farmaceutică), în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10mg/ kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4-6 săptămâni.
2. **Etanerceptum:** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piață farmaceutică).
3. **Adalimumabum:** 40 mg o data la 2 săptămâni, subcutanat. Se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piață farmaceutică).
4. În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.
5. **Golimimabum:** 50 mg administrat subcutanat o dată pe lună, în aceeași dată a fiecărei luni, singur sau în asociere cu Metotrexatum

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNF α**

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâtă vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și / sau dureroase, a reactanților de fază acută a inflamației, a evaluării globale a pacientului și a medicului.

Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția existenței unui răspuns terapeutic, definit ca o ameliorare a cel puțin 2 parametri din cei 4 urmăriți (între care cel puțin un scor articular), în lipsa înrăutățirii oricărui parametru urmărit.

Pentru Golimumab: Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei între 12 și 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze).

La pacienții a căror greutate depășește 100 kg și la care nu se obține un răspuns clinic adekvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creșterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună.

#### **1. Ameliorarea se definește prin:**

- 1.1. scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);
- 1.2. scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic);

#### **2. Înrăutățirea se definește prin:**

- 2.1. creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);
- 2.2. creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul administrat.

Se consideră cazul ca ***non responder / responder parțial*** dacă după 24 săptămâni de tratament nu indeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau prezintă un criteriu de înrăutățire. În aceste condiții, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4-6 săptămâni sau se crește doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienții non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat). În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de implementarea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

***Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant întru-un centru de specialitate reumatologie.***

#### **Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF α a pacienților :**

- 1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
- 2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- 3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipientii produsului folosit;
- 4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);
- 5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- 6. sarcina/alăptarea;
- 7. copii cu vîrstă între 0-17 ani (în cazul DCI infliximabum, DCI adalimumabum și DCI golimumabum);
- 8. afecțiuni maligne;
- 9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
- 10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF α
- 11. Terapia PUVA cu doze mai mari de 1000 jouli.

#### **Precauții pentru tratamentul cu blocanți de TNF α a pacienților :**

Blocanții TNF se evită la pacienții cu infecție cronică VHB datorită posibilității reactivării infecției virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infectioase și cu monitorizare atentă.

#### **Algoritm de tratament artropatie psoriazică**

##### **Terapii de fond**

Methotrexatum 20 mg/sapt.

Leflunomidum 20 mg/zi

Sulfasalazinum 2000 mg/zi

Ciclosporinum 3- 5 mg/kg

Inițiere anti TNF alpha: Infliximabum 5 mg/kg PEV la 0, 2, 6 săpt. și asociate cu MTX

Etanerceptum 25 mg sc X2/săpt. sau 50 mg/săpt.  
Adalimumabum 40 mg sc X2/lună  
Golimumabum 50mg sc X1/lună

Reevaluare la 24 săpt.

Ameliorarea se definește:

scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare; scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS)

Înrăutățirea se definește:

creșterea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare; creșterea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS)

### **Reactii adverse ale terapiei anti TNFa**

- reactii adverse acute legate de perfuzie (febră, frison, urticarie, prurit, hipotensiune, dispnee) sau reactii adverse la locul injectarii
- creșterea frecvenței infecțiilor, în special reactivarea unei tuberculoze latente
- apariția anticorpilor antimoleculari chimerică cu creșterea reactiilor adverse legate de perfuzie și pierderea în timp a eficacitatii
- fenomene autoimune, inclusiv lupus-like
- fenomene cardiovasculare (agravarea insuficienței cardiace, aritmii, tromboflebite)
- fenomene digestive (greață, diaree, dureri abdominale)
- fenomene neurologice (sindrome demielinizante)
- fenomene hematologice (anemie, trombocitopenie, leucopenie, afectiuni limfoproliferative)

Una dintre problemele majore legate de utilizarea terapiei biologice este legată de reactivarea tuberculozei latente, în condițiile în care România este una dintre țările cu o prevalență ridicată a tuberculozei. Acestea impune la inițierea tratamentului efectuarea unui screening corect pentru decelarea TBC active sau latente:

- istoric corect (antecedente de Tbc, factori de risc),
- examen fizic, examen radiologic (mai recent de 3 luni)
- IDR la PPD și/ sau teste de tip IGRA- Quantiferon TBGold efectuate în colaborare cu servicii de pneumoftiziologie.

**1.** Pacienții cu modificări radiologice/simptomatologie compatibilă cu Tbc activ vor fi investigați suplimentar (examen de spută, bronhoscopie, lavaj, biopsie pleurală/ganglionară). Dacă boala activă este confirmată se va face tratament conform schemelor standard. Terapia biologică va fi temporizată minim 2 luni de la inițierea tratamentului tuberculostatic, de preferat până la încheierea unei cure complete de tratament eficient

**2.a)** Pacienți cu modificări radiologice sechelare care au primit tratament tuberculostatic corect trebuie monitorizat periodic prin radiografii pulmonare și culturi din spută la fiecare 3 luni

b) Pacienți cu modificări radiologice sechelare care nu au primit tratament tuberculostatic corect sau acesta nu poate fi dovedit trebuie evaluati riguros pentru excluderea bolii active. Ulterior se recomandă chimioprofilaxie cu Isoniazidă timp de 6 luni sau Isoniazidă+Rifampicină timp de 3 luni înaintea inițierii terapiei biologice.

**3. La pacienți fără modificări radiologice riscul de Tbc latent poate fi evaluat prin IDR la PPD**  
**Clasificarea reacțiilor cutanate la tuberculină**

- **indurație de 5 mm sau mai mult este considerată pozitivă:**
  - persoanele infectate cu HIV
  - un contact recent cu o persoană bolnavă de TBC
  - persoane cu modificări radiologice pulmonare de tip fibros ca rezultat al unei TBC anterioare
  - pacienți transplantati
  - persoane care sunt imunosuprimate din alte cauze (ex.: cei care primesc echivalentul a >15mg/zi de prednison timp de o lună sau mai mult, cei care primesc tratament cu antagoniști de TNF-alfa)
- **indurație de 10 mm sau mai mult este considerată pozitivă la:**
  - imigranți recent (< 5 ani) din țări cu prevalență mare a TBC
  - utilizatorii de droguri injectabile
  - rezidenți și angajați ai instituțiilor cu risc înalt
  - personalul de laborator mycobacteriologic
  - persoane cu condiții clinice care-i plasează la risc înalt
  - copiii <5 ani
  - copiii și adolescentii expuși adulților din categoriile cu risc înalt
- **indurație de 15 mm sau mai mult este considerată pozitivă la orice persoană, inclusiv la cei fără un risc cunoscut de TBC.**

Pentru pacienții cu IDR la PPD >5mm și/sau testați pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Înțând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice la inițierea terapiei biologice se recomandă screening pentru AgHBs și Ac antiVHC

### **5.3. Tratamentul chirurgical**

Eșecul terapiei farmacologice și nonfarmacologice la pacienții cu boală agresivă impune corectarea chirurgicală a complicațiilor.

Probabilitatea intervenției chirurgicale crește o dată cu durata bolii[68].

Cele mai frecvente manevre sunt[69,70]:

- artroplastie de genunchi sau șold
- artroplastia articulațiilor mici
- chirurgia reconstructivă a mâinii sau piciorului

### **6. Evaluarea răspunsului la tratament**

Sunt utilizate mai multe instrumente[3,66,67]:

- răspunsul ACR 20, 50, 70
- indicele compozit DAS 28, mai puțin eficient decât în PR deoarece nu evaluatează articulațiile piciorului, frecvent afectate în artropatia psoriazică

Recomandările OMERACT vizează evaluarea activității bolii pe următoarele domenii:

- Articulațiile periferice (NAD, NAT) – de preferat evaluare a 66/68 articulațiilor
- Evaluare severitatea distrucției articulare (limitarea mișcărilor, anchiloza)
- Evaluarea mobilității spinale (unde este cazul)
- Dactilitate evaluare clinică, echografică, RMN
- Tendinită evaluare clinică, echografică, RMN

- Entezita evaluare clinică, echografică, RMN
- Evaluarea afectării cutanate (PASI)
- Evaluarea funcțională, impactul asupra calității vieții (SF36, PsAQoL, DLQI)
- Scalele VAS pentru durere , activitatea bolii

## Bibliografie

1. Gladman, DD, Shuckett, R, Russell, ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA): An analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62:127.
2. Gladman, DD, Antoni, C, Mease, P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2:ii14.
3. Ritchlin, CT, Kavanaugh, A, Gladman, DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1387.
4. Gladman, DD, Hing, EN, Schentag, CT, Cook, RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:1045.
5. Gladman, DD, Ang, M, Su, L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1131.
6. Ali, Y, Tom, BD, Schentag, CT, et al. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2708.
7. Gladman, DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S62.
8. Shbeeb, M, Uramoto, KM, Gibson, LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27:1247.
9. Bruce, IN, Gladman, DD. Psoriatic arthritis: recognition and management. *BioDrugs* 1998; 9:271.
10. Cuellar, ML, Citera, G, Espinoza, LR. Treatment of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:483.
11. Goodfield, M. Skin lesions in psoriasis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:295.
12. Abel, EA, DiCicco, LM, Orenberg, EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1007.
13. Sarzi-Puttini, P, Santandrea, S, Boccassini, L, et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:S17.
14. Willkens, RF, Williams, HJ, Ward, JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:376.
15. Abu-Shakra, M, Gladman, DD, Thorne, JC, et al. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: Clinical and radiologic outcome. *J Rheumatol* 1995; 22:241.
16. Soriano, ER, McHugh, NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33:1422.
17. Chandran, V, Schentag, CT, Gladman, DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008; 35:469.
18. Hamilton, RA, Kremer, JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:86.
19. Lindsay, K, Fraser, AD, Layton, A, et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:569.
20. Kalb, RE, Strober, B, Weinstein, G, Lebwohl, M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:824.
21. Menter, A, Korman, NJ, Elmets, CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:451.
22. Kremer, JM, Alarcon, GS, Lightfoot, RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1994; 37:316.

23. Scarpa, R, Manguso, F, Oriente, A, et al. Leflunomide in psoriatic polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2002; 8:286.
24. Kaltwasser, JP, Nash, P, Gladman, D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1939.
25. Dougados, M, van der Linden, S, Leirisalo-Repo, M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:618.
26. Gupta, AK, Grober JS, Hamilton, TA, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: A double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22:894.
27. Clegg, DO, Reda, DJ, Abdellatif, M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2325.
28. Clegg, DO, Reda, DJ, Mejias, E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2013.
29. Rahman, P, Gladman, DD, Cook, RJ, et al. The use of sulfasalizine in psoriatic arthritis: A clinic experience. *J Rheumatol* 1998; 25:1957.
30. Jones, G, Crotty, M, Brooks, P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000212.
31. Mahrle, G, Schulze, HJ, Brautigam, M, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 1996; 135:752.
32. Fraser, AD, van Kuijk, AW, Westhovens, R, et al. A randomised, double-blind, placebo controlled, multi- centre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004.
33. Gladman, DD, Blake, R, Brubacher, B, Farewell, VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1724.
34. Palit, J, Hill, J, Capell, HA, et al. A multicentre double-blind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29:280.
35. Levy, JJ, Paulus, HE, Barnett, EV, et al. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in the rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972; 15:116.
36. Lee, JC, Gladman, DD, Schentag, CT, Cook, RJ. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7:160.
37. Perlman, SG, Gerber, LH, Roberts, M, et al. Photochemotherapy and psoriatic arthritis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1979; 91:717.
38. Klinkhoff, AV, Gertner, E, Chalmers, A, et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16:789.
39. Saad, AA, Symmons, DPM, Noyce, PR, Ashcroft, DM. Risk and benefits of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008; 35:883.
40. Mease, PJ, Goffe, BS, Metz, J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:385.
41. Mease, PJ, Kivitz, AJ, Burch, FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2264.
42. Mease, PJ, Kivitz, AJ, Burch, FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006; 33:712.
43. de Vlam, K, Lories, RJ, Janssen, S. Sustained improvement in clinical measures of psoriatic arthritis in etanercept: 3-year results in an inception cohort. (Abstract) *Ann Rheum Dis* 2008; 67(suppl II):525.

44. Antoni, C, Dechant, C, Hanns-Martin Lorenz, PD, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002; 47:506.
45. Feletar, M, Brockbank, JE, Schentag, CT, et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:156.
46. Salvarani, C, Cantini, F, Olivieri, I, et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49:541.
47. Goedkoop, AY, Kraan, MC, Teunissen, MB, et al. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:769.
48. Antoni, CE, Kavanaugh, A, Kirkham, B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52:1227.
49. Antoni, C, Krueger, GG, de Vlam, K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1150.
50. Kavanaugh, A, Antoni, CE, Gladman, D, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1038.
51. Antoni, CE, Kavanaugh, A, van der, HD, et al. 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* 2008; 35:869.
52. Mease, PJ, Gladman, DD, Ritchlin, CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3279.
53. Gladman, DD, Mease, PJ, Ritchlin, CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:476.
54. Genovese, MC, Mease, PJ, Thomson, GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007; 34:1040.
55. Seideman, P, Fjellner, B, Johannesson, A. Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Rheumatol* 1987; 14:777.
56. McKendry, RJ, Kraag, G, Seigel, S, al-Awadhi, A. Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:826.
57. Huckins, D, Felson, DT, Holick, M. Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3: A pilot study. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1723.
58. Buskila, D, Sukenik, S, Holcberg, G, et al. Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptine for hyperprolactinemia. *J Rheumatol* 1991; 18:611.
59. de Misa, RF, Asana, JM, Harto, A, et al. Psoriatic arthritis: One year of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:1037.
60. Grundmann-Kollmann, M, Mooser, G, Schraeder, P, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:835.
61. Kraan, MC, van Kuijk, AW, Dinant, HJ, et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2776.
62. Mease, PJ, Gladman, DD, Keystone, EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1638.
63. Papp, KA, Caro, I, Leung, HM, et al. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007; 11:57.

64. Viguier, M, Richette, P, Aubin, F, et al. Onset of psoriatic arthritis in patients treated with efalizumab for moderate to severe psoriasis. Arthritis Rheum 2008; 58:1796.
65. Gottlieb, A, Menter, A, Mendelsohn, A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet 2009; 373:633.
66. Gladman, DD, Hellierwell, P, Mease, PJ, et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. Arthritis Rheum 2004; 50:24.
67. Gladman, DD, Mease, PJ, Strand, V, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. OMERACT 8 PsA Module Report. J Rheumatol (In press).
68. Zangerer, P, Gladman, DD, Bogoch, ER. Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1998; 25:725.
69. Lambert, JR, Wright, V. Surgery in patients with psoriasis and arthritis. Rheumatol Rehabil 1979; 18:35.
70. Zangerer, P, Esufali, ZH, Gladman, DD, Bogoch, ER. Type and outcome of reconstructive surgery for different patterns of psoriatic arthritis. J Rheumatol 2000; 27:967.
71. RCP Golimumab ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))