

Psoriatická artritida – novější poznatky o patogenezi, prognóze, hodnocení a terapii

MUDr. Jiří Štolfa

Revmatologický ústav, Praha

V poslední době nebyvale pokročil výzkum v oblasti psoriatické artritidy na úrovni tkáňové, patofyziologické a klinické. To umožňuje i vývoj nových farmak, zejména biologických léků. Na základě histologických a imunohistochemických studií byla definitivně vyřešena otázka skupinového zařazení psoriatické artritidy mezi spondylartritidy a vztah k revmatoidní artritidě. Na úrovni klinické byla koncipována nová klasifikační kritéria s akronymem CASPAR. Byla potvrzena účinnost inhibitorů TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab) a byly publikovány výsledky dlouhodobých studií. Na tuto léčbu však neodpovídají všichni léčení pacienti, dle použitých kritérií (ACR20; 50; resp. 70) je to zhruba 60; 40; resp. 20 % pacientů. To vyvolává nutnost vývoje nových farmak této skupiny. Zpravidla se u PsA testují farmaka, která se osvědčila v léčbě revmatoidní artritidy. V poslední době je to golimumab, ustekinumab, perspektivně perorální inhibitor signální molekuly JAK3 a inhibitor SYK-kinázy. Poslední vývoj představuje snaha ovlivnit vývoj destrukcí kostní hmoty selektivní inhibicí osteoklastogeneze protilátkou proti RANKL-denosumabem.

Klíčová slova: psoriatická artritida, patofyziologie, entezo-synoviální komplex, GRAPPA, biologická léčba PsA.

PsA – recent knowledge on pathogenesis, prognosis, assessment, and therapy

Recently, major advances have been made in the research of psoriatic arthritis at the histological, pathophysiological, and clinical levels. This has allowed the development of new pharmaceutical drugs, particularly biologics. Based on histological and immunohistochemical studies, the issues of including psoriatic arthritis in spondylarthritides and the relation to rheumatoid arthritis have been definitively solved. At the clinical level, new classification criteria abbreviated as CASPAR have been outlined. The efficacy of TNF α inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab) has been confirmed and the results of long-term studies have been published. However, not all the patients treated respond to this therapy; according to the criteria used (ACR20; 50; and 70) it is about 60; 40; and 20% of patients, respectively. This raises the need for developing new pharmaceutical drugs of this group. Typically, pharmaceutical drugs are tested in PsA that have worked in the treatment of rheumatoid arthritis. Recently, they have included golimumab, ustekinumab, and prospectively the JAK3 oral signalling molecule inhibitor and SYK-kinase inhibitor. The latest trend is an effort to interfere with the development of destruction by selective inhibition of osteoclastogenesis with an antibody against RANKL – denosumab.

Key words: psoriatic arthritis, pathophysiology, tendon-synovial complex, GRAPPA, biological therapy of PsA.

Interní Med. 2009; 11(9): 395–401

Úvod

V posledních letech můžeme sledovat poměrně velký nárůst zájmu o spondylartritidu (SpA). Jde o skupinu onemocnění se společným patofyziologickým podkladem a různými fenotypickými projevy, mezi něž se řadí ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba), psoriatická artritida, reaktivní artritidy, artritidy doprovázející idiopatické střevní záněty – proktokolitidu a Crohnovu chorobu (tzv. enteropatické artritidy – EPA) a skupina nediferencovaných spondylartritid. Je to dáno souběhem řady faktorů. Bazální výzkum poskytl nové pohledy na patofyziologii tkání, které se podílejí na genezi onemocnění, tj. na kloubní výstelku (synovialis), na oblast úponu kloubního pouzdra, kolemkloubních šlach a vazů do kosti a jeho vztah k synoviální tkáni (entezo-synoviální komplex-ESK) a na změny v periartikulární kosti. Současně se zformovaly mezinárodní pracovní skupiny, které se zaměřily na upřesnění a validizaci klasifikačních kritérií jednotlivých diagnostických

podjednotek SpA (psoriatické artritidy – PsA a ankylozující spondylitidy – AS). Pro psoriatickou artritidu je to skupina GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), pro ankylozující spondylitidu ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis working group). Stejně skupiny pak v intencích OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) vytipovaly základní soubory parametrů onemocnění, které by měly být sledovány jak v klinických studiích, tak v registrech. V souvislosti se zavedením nových, tzv. „biologických“ léků do léčby spondylartritid vznikly v celé řadě zemí registry pacientů léčených těmito novými farmaky, které se rozšířily i na pacienty léčené „standardními“ farmakologickými postupy. To spolu s klinickými studiemi umožňuje podrobněji sledovat účinnost a bezpečnost jak biologických, tak standardních farmak. Přes vysokou účinnost biologických farmak registrovaných pro léčbu SpA, kterými jsou v současné době léky blokující cytokin TNF α (infliximab, etaner-

cept a adalimumab), část pacientů na tuto léčbu neodpovídá. V současné době jsou v různém stadiu klinického zkoušení nové biologické léky. To vše posouvá péči o pacienty se spondylartritidami včetně psoriatické artritidy na novou kvalitativní úroveň podobně, jako tomu je již delší dobu u revmatoidní artritidy.

Klasifikační kritéria pro psoriatickou artritidu

Tradičně a v mnohých případech dosud se používají jednoduchá (ale málo specifická) kritéria Molla a Wrighta z r. 1973 (1). Byla vytvořena ve velké kohortové studii pacientů z Leedsu (Velká Británie), ale nebyla nikdy validizována, ani testována na jiných souborech pacientů.

Proto skupina 31 expertů GRAPPA koncipovala studii s akronymem CASPAR (Classification Criteria for the Study of Psoriatic Arthritis), která měla za úkol vytvořit nová klasifikační kritéria PsA, která by byla dostatečně senzitivní, ale i specifická. Výsledkem jsou kritéria CASPAR

se senzitivitou 98,7 % a specificitou 91,4 % (2). Přinášejí do klasifikace několik nových pohledů: (1) jako hlavní kritérium kromě artritidy zahrnují i zánětlivé postižení axiálního skeletu a entezí, (2) pokud jde o kožní projevy, připouštějí i izolované postižení nehtů, (3) z klinických znaků nově zavádějí i přítomnost daktylitidy a (4) nově zavádějí rentgenové kritérium – nikoliv přítomnost erozí, ale osteoproduktivní změny (osifikace kloubních okrajů) – (tabulka 1, 2). Tato kritéria byla validizována a začínají se používat v klinických studiích i v registrech.

Etiopatogeneze

Histopatologické vymezení PsA

Dosud nebylo zcela jasné, zda PsA je samostatná nosologická jednotka, zda jde o heterogenní onemocnění s některými rysy spondylartritid (oligoartikulární a axiální formy), resp. revmatoidní artritidy (polyartikulární formy), nebo zda je součástí skupiny spondylartritid.

Zdá se, že tato otázka je v současnosti vyřešena v tom smyslu, že psoriatická artritida patří do skupiny spondylartritid, se kterými má řadu společných histopatologických znaků, odlišných od revmatoidní artritidy. U PsA je ve srovnání s RA přítomna signifikantně menší tloušťka výstelkové synoviální vrstvy a trend k menší zánětlivé infiltraci. Výrazně méně je i lymfoidních folikulů a prakticky chybí barvení na anticitrulinové protilátky. Naopak je u PsA přítomna signifikantně výraznější vaskularita a přítomnost makrofágů se znakem CD 163 jak ve výstelkové, tak v podvýstelkové vrstvě („sublining layer“). Je trend k větší infiltraci polymorfonukleárními leukocyty (PMN) ve srovnání s RA (3). Tyto znaky jsou současně společné s ostatními spondylartritidami (ankylozující spondylitida – AS a nediferencované spondylartritidy – ndSpA). Fenotypicky se skutečně polyartikulární formy PsA poněkud podobají revmatoidní artritidě. Při porovnání histopatologického obrazu oligo- a polyartikulárních forem PsA se ale ukázalo, že obě formy PsA mají identický histopatologický obraz společný s ostatními spondylartritidami a odlišný od RA (4).

Jiným pozoruhodným pozorováním z poslední doby je nález ložiskové kumulace buněk (hnízd) sestávající z CD4/CD8 lymfocytů a osteoklastů, spolu se zvýšenou vaskularitou v subendostálních a subkartilaginózních oblastech kostní dřeně v hlavících stehenní kosti u pacientů s AS po totální endoprotéze (TEP), odlišné od revmatoidní artritidy či osteoartrózy (5). Tomuto nálezu dodává klinický význam korelace těchto

Tabulka 1. Klasifikační kritéria PsA dle Molla a Wrighta z r. 1973

Zánětlivé muskuloskeletální onemocnění (klouby) a následující:		
Prokázaná psoriáza (a, b, nebo c)	a) Aktuálně přítomná	Psoriáza na kůži nebo v kštici, dle dermatologa nebo revmatologa
	b) V osobní anamnéze	Od pacienta, praktika, dermatologa nebo revmatologa
	c) V rodinné anamnéze	V prvo- nebo druhostupňovém příbuzenstvu dle pacienta
Nepřítomnost revmatoidních faktorů	Jakoukoliv metodou vyjma LFT, preferenčně ELISA nebo nefelometricky	

Tabulka 2. Klasifikační kritéria PsA dle CASPAR z r. 2006

Zánětlivé muskuloskeletální onemocnění (klouby, páteř nebo enteze) + 3 nebo více z následujících:		
1. Prokázaná psoriáza (a, b, nebo c)	a) Aktuálně přítomná	Psoriáza na kůži nebo v kštici, dle dermatologa nebo revmatologa
	b) V osobní anamnéze	Od pacienta, praktika, dermatologa nebo revmatologa
	c) V rodinné anamnéze	V prvo- nebo druhostupňovém příbuzenstvu dle pacienta
2. Postižení nehtů psoriázou	Typická dystrofie nehtů: onycholýza, pitting a hyperkeratóza při fyzikálním vyšetření	
3. Nepřítomnost revmatoidních faktorů	Jakoukoliv metodou vyjma LFT, preferenčně ELISA nebo nefelometricky	
4. Daktylitida (a nebo b)	a) Aktuálně přítomná	Otok celého prstu
	b) V anamnéze (osobní)	Dokumentovaná revmatologem
5. Rentgenový průkaz juxtaartikulární kostní novotvorby	Osifikace kloubních okrajů (nikoliv osteofyty!) na standardním snímku rukou nebo nohou	

celulárních změn s nálezem kostního edému v periartikulárních oblastech na MRI, který je charakteristický pro celou skupinu spondylartritid (6). Tyto celulární změny v periferních kloubech pak mohou předcházet vzniku erozí.

Primární patogenetická léze u PsA

Již delší dobu je známo, že primární lézí o spondylartritid vč. PsA je entezitida, tedy zánětlivé postižení úponů šlach, kloubního pouzdra, ligament a fascií do kosti. McGonagle et al. koncipovali „entezo-synoviální komplex“ jako primární lézi u PsA, v jejímž vývoji hraje roli mikrotrauma a imunologická odezva na přítomnost bakterií, zprostředkovaná převážně vrozenou složkou imunity (7).

Role osteoklastů v patogenezi PsA

Bližší pohled na kostní změny u spondylartritid přinesla práce Ritchlina a spol., který popsal zvýšenou přítomnost prekurzorů osteoklastů (OCP) u PsA a jejich pokles při biologické léčbě inhibitory TNFα (8). OCP jsou ve zvýšené míře přítomny v periferní krvi pacientů s PsA ve srovnání se zdravými osobami, zejména u pacientů s erozivní formou PsA. Zdrojem těchto prekurzorů jsou zčásti mononukleární buňky periferní krve (PBMC – „periferal blood mononuclear cells“), které u pacientů s PsA

ve zvýšené míře exprimují cytokin TNFα. Oba děje (transformace PBMC v osteoklasty a zvýšená exprese TNFα) jsou účinně suprimovány antagonisty TNFα. Imunohistochemická analýza prokázala zvýšenou přítomnost buněk exprimujících RANK (tj. osteoklastů a jejich prekurzorů) nejen v synoviální výstelkové vrstvě, ale i v subchondrální kosti. Současně je zvýšená exprese RANKL v těchto lokalitách. To indukuje představu o mechanismu vzniku rozsáhlých erozí (resp. osteolýzy) u některých pacientů s PsA: OCP, vznikající z PBMC pod vlivem TNFα migrují do výstelkové vrstvy kloubního pouzdra a současně do subchondrální kosti, kde jsou transformovány v osteoklasty nadměrně exprimovaným TNFα a RANKL při absenci protektivního osteoprotegerinu (OPG), který je exprimován pouze v endoteliích cév zásobujících subsynoviální vrstvu subchondrální kosti. Tak je kost „atakována“ osteoklasty ze dvou směrů: zevně ze spojení panus-kost a zevnitř ze subchondrální kosti, resp. z kostní dřeně (8).

Klinika

U PsA je výraznější sklon k „paprskovému“ postižení, tedy postižení všech kloubů jednoho prstu (paprsku) při absenci postižení kloubů okolních prstů. Jiným výrazným rysem a současně odlišností od RA je častá přítomnost dakty-

litid, tj. současného postižení kloubů, šlachové pochvy flexoru, mezikloubních ligament a úponu fascií jednoho prstu, což mu dodává „párkovitý“ vzhled („párkový prst“, „sausage digit“). Entezitidy, se současnými změnami v přilehlé kosti (osteitis), resp. kostní dřeně (osteomyelitida, samozřejmě sterilní), jsou nejen specifickým rysem psoriatické artritidy (a ostatních spondylartritid), ale pravděpodobně se významně podílejí i na patogenезi onemocnění a staly se i součástí nových klasifikačních kritérií (CASPAR). Entezitida může být u pacienta s psoriázou přítomna i bez současné artritidy, může být zdrojem bolesti v nejrůznějších oblastech těla mimo klouby (hýždě, pánev, hrudník, paty, záda) a bývá často zdrojem diagnostických rozpaků lékaře, který zpravidla nenachází zdroj bolesti. Ten odhalí až novější zobrazovací metody, jako vysokorozlišovací ultrazvuk s „barevným Dopplerem“, nebo magnetická rezonance (MRI), která odhalí i současné postižení kosti (osteitis), resp. kostní dřeně (osteomyelitis).

Hodnocení

Skupina GRAPPA stanovila základní sestavu parametrů (domén), které by měly být hodnoceny jak v klinických studiích, v klinických registrech a některé i v běžné klinické praxi (obrázek 1) (9).

Mezi základní patří hodnocení aktivity periferních kloubů, aktivity kožního syndromu, hodnocení bolesti pacientem na vizuální analogové škále (VAS), hodnocení fyzické funkce (v rámci SF-36) a kvality života („vnitřní okruh“). Fakultativně se doporučuje hodnotit entezitidy, daktylitidy, únavu, rentgenový obraz, axiální postižení a postižení nehtů („střední okruh“). Ostatní parametry řadí do tzv. „zevního okruhu“ armamentaria pro hodnocení PsA, kam se řadí další zobrazovací metody jako MRI, CT a ultrazvuk (UZ), i když MRI a UZ v poslední době nabývá na důležitosti vzhledem k často nevýrazným klinickým změnám na kloubech přes pokročilé zánětlivé změny periartikulárně (entezitidy, osteitidy). Hodnocení těchto domén bylo většinou převzato z revmatoidní artritidy. Jde například o hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR (American College of Rheumatology), DAS (Disease Activity Score), nebo HAQ (Health Assessment Questionnaire), v případě kožního syndromu je to index PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Problémem hodnocení psoriatické artritidy je absence numerického hodnocení aktivity tak, jako je DAS28 u RA (u PsA se sice někdy používá, ale nepostihuje řadu kloubů, které jsou často u PsA postiženy, jako DIP klouby

a klouby nohou). Obtížně tak lze stanovit takové parametry, jako jsou „remise“ či „stav nízké aktivity“. Na konstrukci takových indexů současně pracuje skupina GRAPPA.

Skupina autorů z univerzitní kliniky ve Vídni spolu s centrem inovativní terapie kalifornské univerzity v San Diegu se pokusila validizovat index aktivity, který byl vyvinut pro hodnocení reaktivní artritidy – DAREA (Disease activity index for the assessment of reactive arthritis). Tento index hodnotí počet oteklých (ze 66) a bolestivých (ze 68) kloubů, globální hodnocení aktivity pacientem, hodnocení bolesti pacientem (3bodová škála) a hodnotu CRP. Výsledný index je součtem uvedených hodnot.

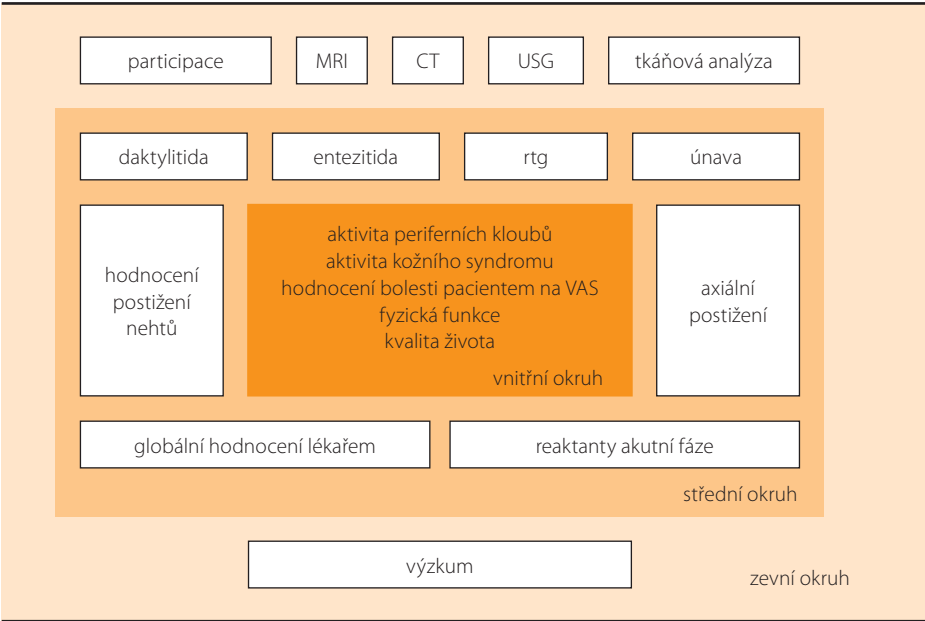
V průřezové studii prokázali uvedení autoři významnou korelaci všech těchto indexů s klinickými parametry (globální hodnocení pacientem a lékařem, úroveň bolesti), funkčními parametry (SF-36) a s hodnotou CRP. V intervenční, longitu-

dinální části studie prokázali i korelaci s rentgenovou progresí a výbornou citlivost ke změně při léčbě hodnocenou velikostí efektu („effect size“ – ES), který byl >0,8. Tyto výsledky byly potvrzeny i na pacientech s PsA z observační databáze pacientů univerzitní kliniky ve Vídni (10, 11).

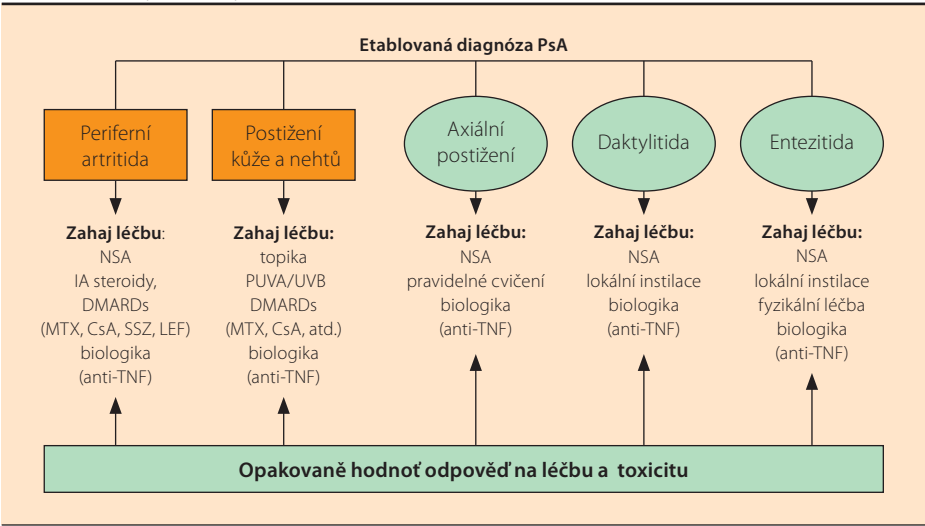
Léčba

Poslední obecná doporučení pro léčbu psoriatické artritidy dle dominující klinické manifestace (periferní artritida, entezitida, daktylitida, axiální postižení, postižení kůže a nehtů) byla publikována v r. 2006 (12) – obrázek 2. Jednotlivé léky používané v léčbě PsA mají různou evidenci o účinnosti (na základě „medicíny založené na důkazech“ – EBM). V tabulce 3 je uveden přehled farmak používaných v léčba PsA dle doložené účinnosti u jednotlivých manifestací (označeno „+“) (13).

Obrázek 1. Parametry hodnocení PsA



Obrázek 2. Doporučení pro léčbu PsA dle GRAPPA



U lehcích, oligoartikulárních, nedestruktivních forem vystačíme zpravidla s nesteroidními antirevmatiky doplněnými příležitostně intraartikulární instilací glukokortikoidu do aktivního kloubu. Předpokladem je ale „těsné“ sledování pacienta tak, aby byla včas zachycena klinická, resp. rentgenová progresse. Pokud přetrvává aktivita, resp. u polyartikulárních forem, je nezbytné včasné zavedení „chorobu modifikujících farmak“ – DMARDs. Nepochybná evidence o účinnosti z klinických studií je pro sulfasalazin (evidence 1a), leflunomid (evidence 1b) a pro cyklosporin A (1b). Nejčastěji používaný metotrexát je sice schopen účinně kontrolovat aktivitu periferního kloubu i kožního syndromu, kupodivu ale doklady o jeho účinnosti z klinických studií jsou na nižší úrovni (2b).

Entezitidy, resp. daktylitydy lze příznivě ovlivnit lokální instilací glukokortikoidů do místa enteze, resp. do šlachové pochvy, i když o tom rovněž není evidence z klinických studií.

Vzhledem k tomu, že axiální forma nebyla sledována v klinických farmakologických studiích, je shoda v tom, že pro sledování a hodnocení léčebného efektu těchto forem bude použito standardů pro ankylozující spondylitidu.

Přelom v léčbě PsA představuje biologická léčba, v současné době reprezentovaná inhibitory TNFa (infliximab, etanercept, adalimumab). Tato léčba je vyhrazena pro těžké formy onemocnění rezistentní na „standardní“ léčbu a řídí se doporučeními České revmatologické společnosti (14). Tato farmaka prokázala v klinických studiích i v postmarketingovém sledování účinnost na všechny domény onemocnění (tabulka 3), a to jak v kombinaci s DMARDs, tak bez nich (na rozdíl od revmatoidní artritidy). V současné době jsou k dispozici minimálně dvouletá data prokazující přetrvávající účinnost, hodnoceno dle ACR 20, 50, resp. 70 (odpovídá přibližně 60; 40; resp. 20 % pacientů), včetně zástavy rentgenové progresse (15, 16, 17, 18).

Nová farmaka v léčbě psoriatické artritidy

V současné době probíhá u PsA řada studií s novými biologickými farmaky.

Nejdále pokročily studie s golimumabem – novým subkutánním inhibitorem TNFa, který se podává subkutánně 1x měsíčně. Ve studii GO-REVEAL, která trvala 52 týdnů a zúčastnilo se jí 405 pacientů s aktivní PsA, byl golimumab dobře tolerovaný a účinný jak pokud jde o kloubní syndrom (dle ACR20), pak pokud jde o kožní syndrom (dle PASI75), příznivě ovlivnil i postižení nehtů, entezitidy a daktylitydy. Zlepšil kvalitu

Tabulka 3. Přehled farmak používaných v léčbě PsA dle doložené účinnosti u jednotlivých manifestací (13)

léčba	periferní artritida	kůže a nehty	axiální postižení	daktylityda	entezitida
NSA	+		+		
i. a. steroid	+				
topické steroidy a vitamin D		+			
fyzioterapie			+		
psoralen UVA/UVB		+			
DMARDs (MTX, CsA, SSZ, LEF)	+	+			
biologika (anti-TNF)	+	+	+	+	+
Vysvětlivky: i. a.: intraartikulární, NSA: nesteroidní antiflogistika, UVA/UVB: ultrafialové záření A; resp. B, TNF: faktor nekrotizující tumory, DMARDs: chorobu modifikující léky, MTX: metotrexát, CsA: cyklosporin A, SSZ: sulfasalazin, LEF: leflunomid					

života hodnocenou dle dotazníku SF-36 i skóre HAQ, zlepšil pracovní výkonnost a snížil počet dní pracovní neschopnosti (19, 20, 21).

Studuje se efekt dvou molekul, které blokují stimulaci T-lymfocytů (tzv. blokátory kostimulace). Alefacept, který blokuje interakci mezi LFA-3 na antigen prezentující buňce (APC) a CD2 na T-lymfocytu, je účinný v léčbě kožního syndromu a zčásti i u kloubního syndromu (22). Abatacept (CTLA4-Ig), který se váže na CD80/86 na APC a blokuje tak interakci s CD28 na T-lymfocytu, je již registrován pro léčbu RA, je účinný v léčbě psoriázy (23) a v současné době probíhá klinická studie u PsA.

Ustekinumab – monoklonální humánní protilátka proti IL12/23, je účinný v léčbě psoriázy (24) i v léčbě PsA. Ve 12. týdnu studie došlo ve srovnání s placebem k statisticky významnému zlepšení v jednotlivých komponentách odpovědi dle ACR20, ke zlepšení kožního syndromu dle PASI75, došlo i k významnému zlepšení ve funkčním hodnocení dle HAQ (25). V plánu jsou další studie. Účinnost u PsA prokázala i léčba anti-IL15 (26).

V brzké budoucnosti lze očekávat u PsA testování řady farmak, která byla původně vyvinuta pro léčbu revmatoidní artritidy, jako perorální inhibitor signální molekuly JAK3 (27) a inhibitor SYK-kinázy.

Poslední vývoj představuje snaha ovlivnit vývoj destrukcí kostní hmoty selektivní inhibicí osteoklastogeneze protilátkou proti RANKL-denosumabem. Studie probíhají u revmatoidní artritidy (28) a lze je očekávat i u psoriatické artritidy.

Závěr

Pokroky v porozumění etiopatogeneze psoriatické artritidy v poslední době, spolu s upřesněním klasifikačních kritérií a definicí základních parametrů hodnocení aktivity, umožňují v sou-

časné době lépe diferencovat podskupiny nemocných s psoriatickou artritidou a v blízké budoucnosti bude možné definovat i remisi a stav nízké aktivity onemocnění (podobně jako u RA). Tak bude možné lépe cílit jejich farmakoterapii. To by nebylo možné bez současného vývoje nových farmak. I na tomto poli lze v poslední době zaznamenat vývoj, zejména pokud jde o biologickou léčbu.

Literatura

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973; 3:55–78.
2. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006; 54: 2665–2673.
3. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al. Infiltration of synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7: R359–369.
4. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular resembles spondyloarthritis more than it does rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7: R569–R580.
5. Appel H, Kuhne M, Spierkemenn S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. Arthritis Rheum 2006; 54: 1805–1813.
6. Sieper J. Spondyloarthritis-at the cross roads of imaging, pathology and novel therapeutics. Ann Rheum Dis 2007; 66 (Suppl II): 2–3 (Abstract SP003).
7. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, et al. The concept of a „synovio-enthelial complex“ and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. Arthritis Rheum 2007; 56: 2482–2914.
8. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanism of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. J Clin Invest 2003; 111: 821–831.
9. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on core set of domains for psoriatic arthritis. J Rheumatol 2007; 34: 1167–1170.
10. Aletaha D, Funovits J, Schoels M, et al. A simple additive disease activity index for psoriatic arthritis: First evaluations of clinical validity. Ann Rheum Dis 2008; 67 (Suppl II): 523.
11. Schoels M, Aletaha D, Funovits J. Application of the DAREA score for psoriatic arthritis assessment. Ann Rheum Dis 2008; 67 (Suppl II): 531.
12. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments of psoriatic arthritis: an evidence based approach

and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006; 33: 1417–1421.

13. Mease PJ. Spondyloarthritis update. New insights Regarding classification, pathophysiology and management. *Bulletin of the NYU Hospital for joint diseases* 2008; 66 (3): 203–209.

14. Štolfa J, Pavelka K, Vencovský J. Standardní postupy v léčbě psoriatické artritidy. *Čes Revmatol* 2005; 13: 97–105.

15. Mease P, Antoni C, Gladman DD, et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl.25): ii 49–54.

16. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long term treatment of psoriatic arthritis: two-year data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (5): 702–709.

17. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following two years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006; 33: 712–721.

18. Antoni C, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment of patients with active psoriatic arthritis: Findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008; 35: 869–876.

19. Kavanaugh A, Mease P, Krueger GG, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 52 weeks efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. Program and

abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2008 Annual Scientific Meeting; October 24–29 2008 San Francisco, California, Abstract 671.

20. Gladman D, Kavanaugh A, McInnes I, et al. Golimumab administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: nail, enthesitis and dactylitis response in the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2008 Annual Scientific Meeting; October 24–29 2008 San Francisco, California, Abstract 1097.

21. Mease P, McInnes I, Krueger GG, et al. Golimumab significantly improves physical function, health-related quality of life, productivity and reduces time lost from work for caregivers in patients with active psoriatic arthritis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2008 Annual Scientific Meeting; October 24–29 2008 San Francisco, California, Abstract 1096.

22. 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: 1638–1645.

23. Abrams JR, Lebowitz MG, Guzzo CA, et al. CTLA-4lg mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 1243–1252.

24. Gottlieb AB, Mendelsohn A, Shen YT, et al. Randomized-placebo-controlled phase 2 study of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 99.

25. Gottlieb AB, Mendelsohn A, Shen YK, Kavanaugh A. Phase-2 study of ustekinumab, human IL-12/23 monoclonal antibody in psoriatic arthritis: ACR criteria component score response through week 36. Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2008 Annual Scientific Meeting; October 24–29 2008 San Francisco, California, Abstract 1102.

26. McInnes IB, Gracie JA. Interleukin-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory diseases. *Cur Opin Pharmacol* 2004; 4: 392–397.

27. Wilkins B, Gaweco A, Changelian P, et al. Improvement in psoriatic lesions during a 14-day trial of CP-690,550 (CP), an orally active inhibitor in janus kinase 3 (JAK3). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 155.

28. van der Heijde D, Cohen SB, Sharp JT, et al. The Rankl inhibitor denosumab reduces progression of the total sharp score and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: X-ray results at 12 months. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 89.

MUDr. Jiří Štolfa

Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
stol@revma.cz

