



Συννοσηρότητες στην Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα και στην Ψωριασική αρθρίτιδα

Τσαλαπάκη Χριστίνα

Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Β'

Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,
Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Σύγκρουση συμφερόντων

Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Pfizer

Περίγραμμα ομιλίας

- Ποιες είναι οι συννοσηρότητες?
- Γιατί μας ενδιαφέρουν?
- Ποιος ο ρόλος της θεραπείας?
- Αντιμετώπιση-παρακολούθηση

Συννοσηρότητες

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Συννοσηρότητες	%
Παχυσαρκία	32-60
ΑΥ	19-45
Λοιμώξεις	34
Κατάθλιψη-Άγχος	14-27
Υπερλιπιδαιμία	19-62
ΣΔ	12-18
Κακοήθεια	7-9
Καρδιαγγειακή νόσος	3-43
Ηπατική νόσος	2

➤ 50% των ασθενών με
ΨΑ έχει > 1 συννοσηρότητα

Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα

Συννοσηρότητες	%
Καρδιαγγειακή νόσος	34.4
ΑΥ	12-33
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	6.5
Καρδιακή ανεπάρκεια	2.7
ΣΔ	4.9
Λοιμώξεις	4-32
Κακοήθειες	5

Αυξημένος επιπολασμός Αρτηριακής Υπέρτασης σε ΨΑ

n=611 ασθενείς με ΨΑ

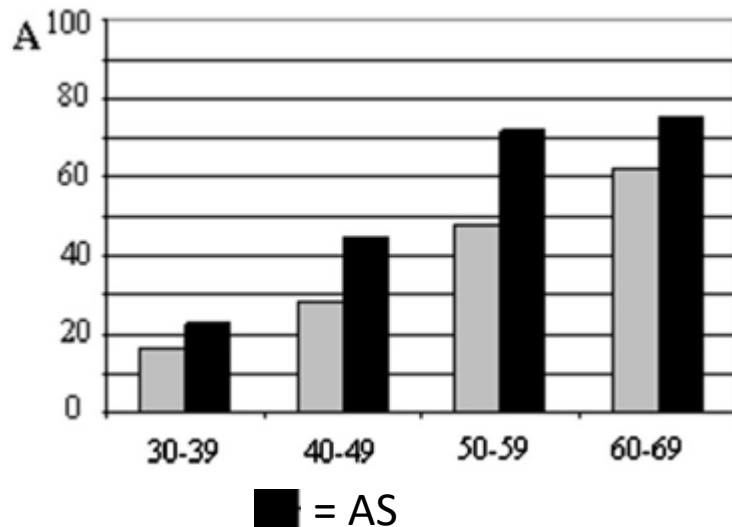
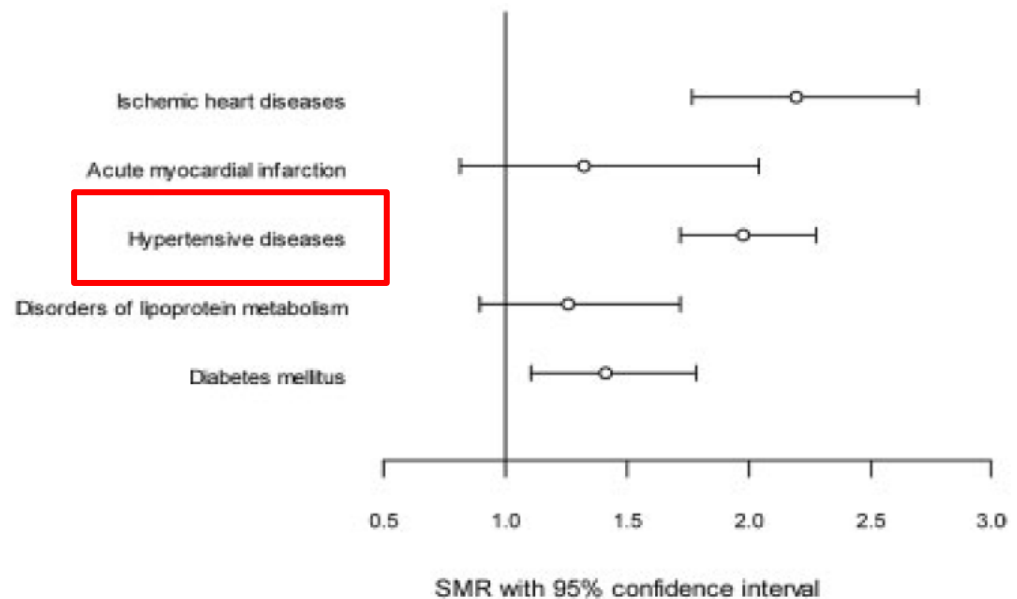
n=449 ασθενείς με Ψωρίαση

~ x 2.5 μεγαλύτερη συχνότητα ΑΥ σε PsA vs ψωρίαση

	PsA, no. (%)	Psoriasis without arthritis, no. (%)	Unadjusted OR (95% CI)	<i>P</i>
Cardiovascular disease§	50 (8.2)	15 (3.3)	2.59 (1.43–4.67)	0.0016
Hypertension	226 (37.1)	88 (19.6)	2.42 (1.82–3.22)	< 0.0001
Hyperlipidemia	126 (20.7)	65 (14.5)	1.54 (1.11–2.14)	0.0101
Type 2 diabetes mellitus	73 (12.0)	30 (6.7)	1.90 (1.22–2.96)	0.0045
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	183 (30.0)	119 (26.5)	1.58 (1.19–2.09)	0.0016

Αυξημένη επίπτωση Αρτηριακής Υπέρτασης σε ΑΣ

Χ 2 μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ vs γενικό πληθυσμό



Συσχέτιση εμφάνισης ΑΥ με λήψη ΜΣΑΦ

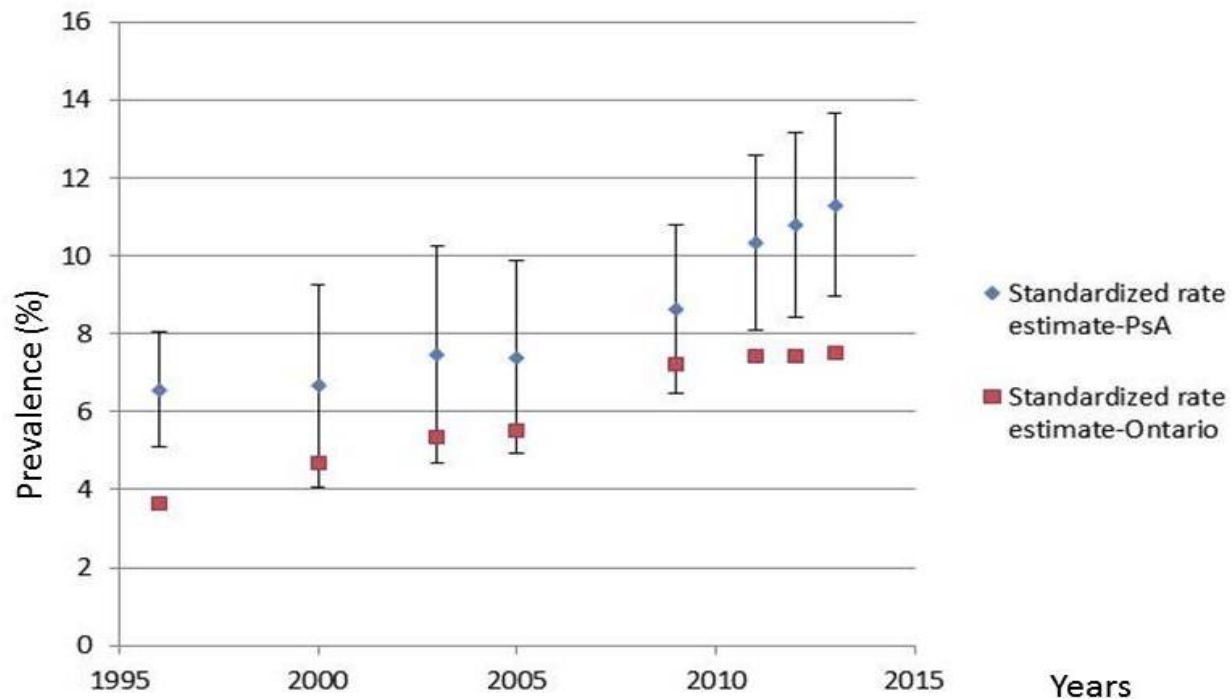
Σακχαρώδης Διαβήτης σε ΨΑ

n= 1305 ασθενείς με ΨΑ

Προοπτική μελέτη παρακολούθησης (1978-2013)

Συνύπαρξη ΣΔ στο **11,3 %** του πληθυσμού

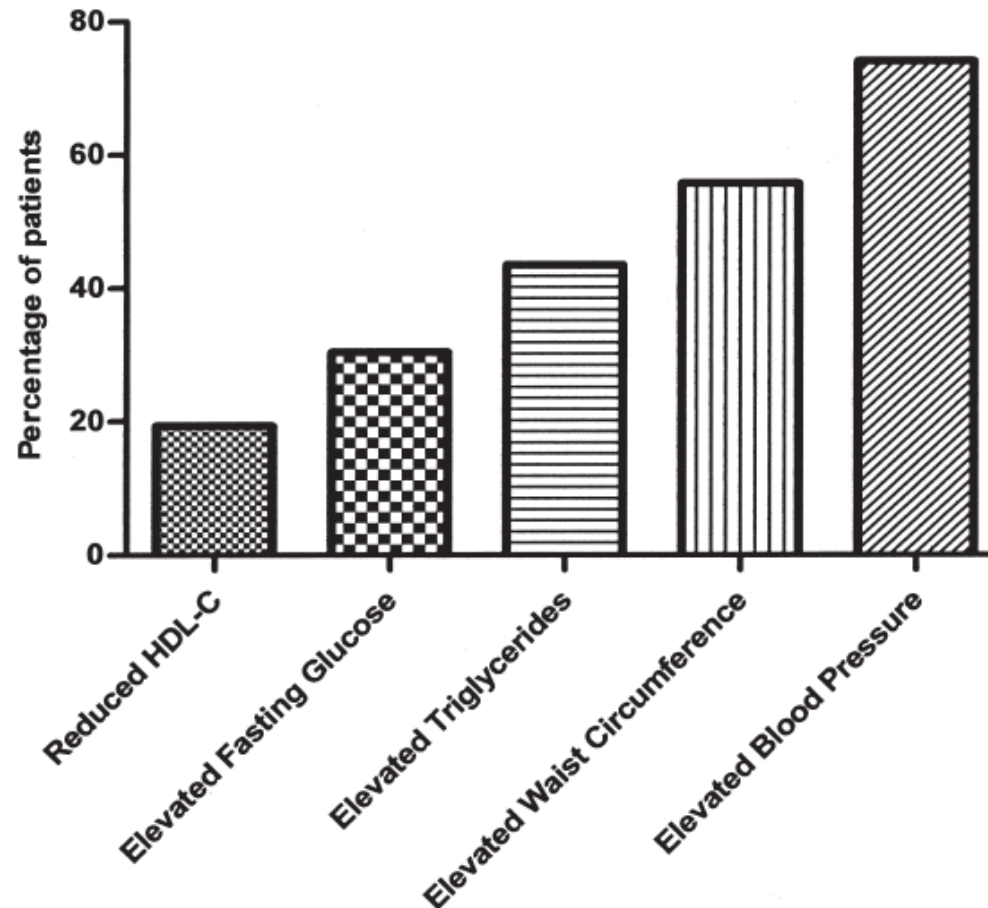
40% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ σε σχέση με γενικό πληθυσμό



Μεταβολικό σύνδρομο σε ΨΑ

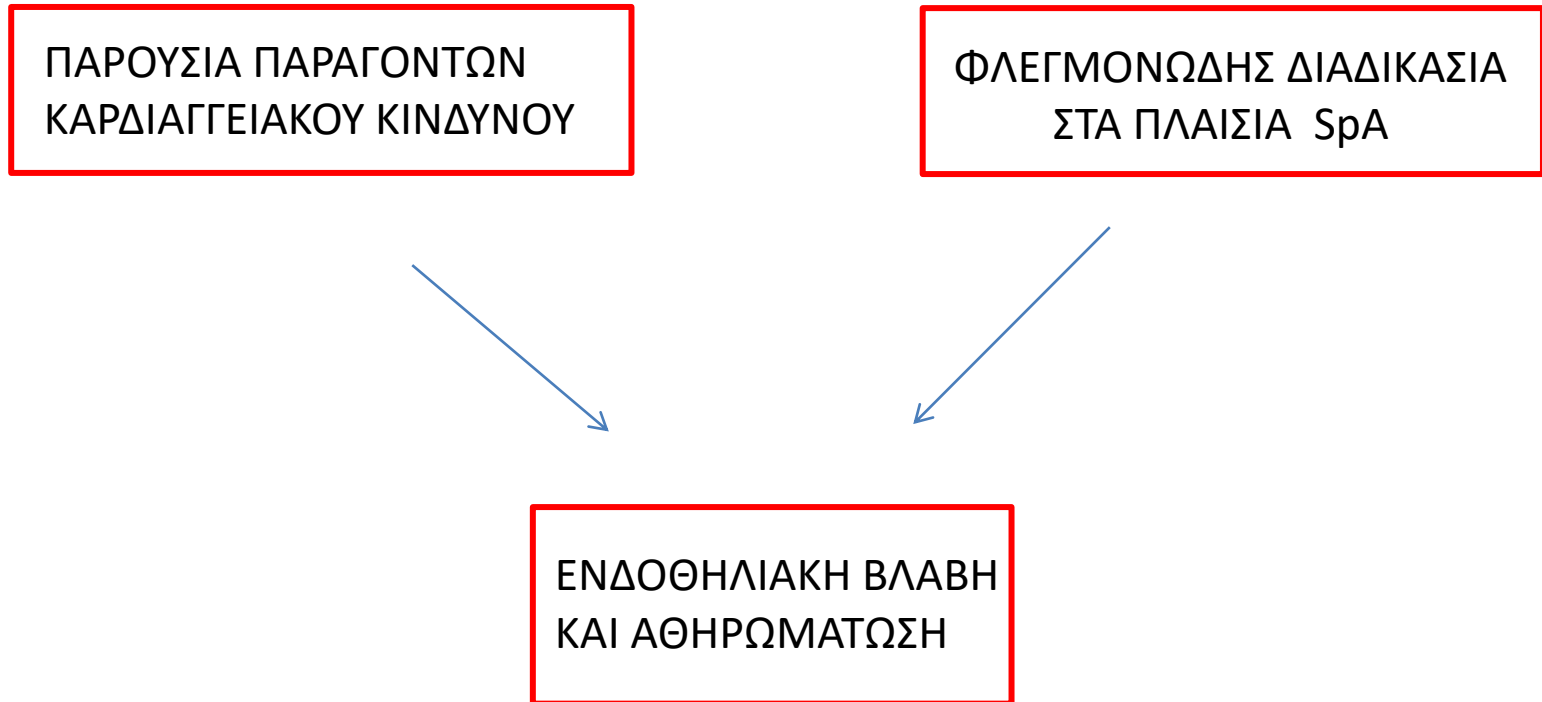
n=283

Μέση ηλικία: 54.6 έτη

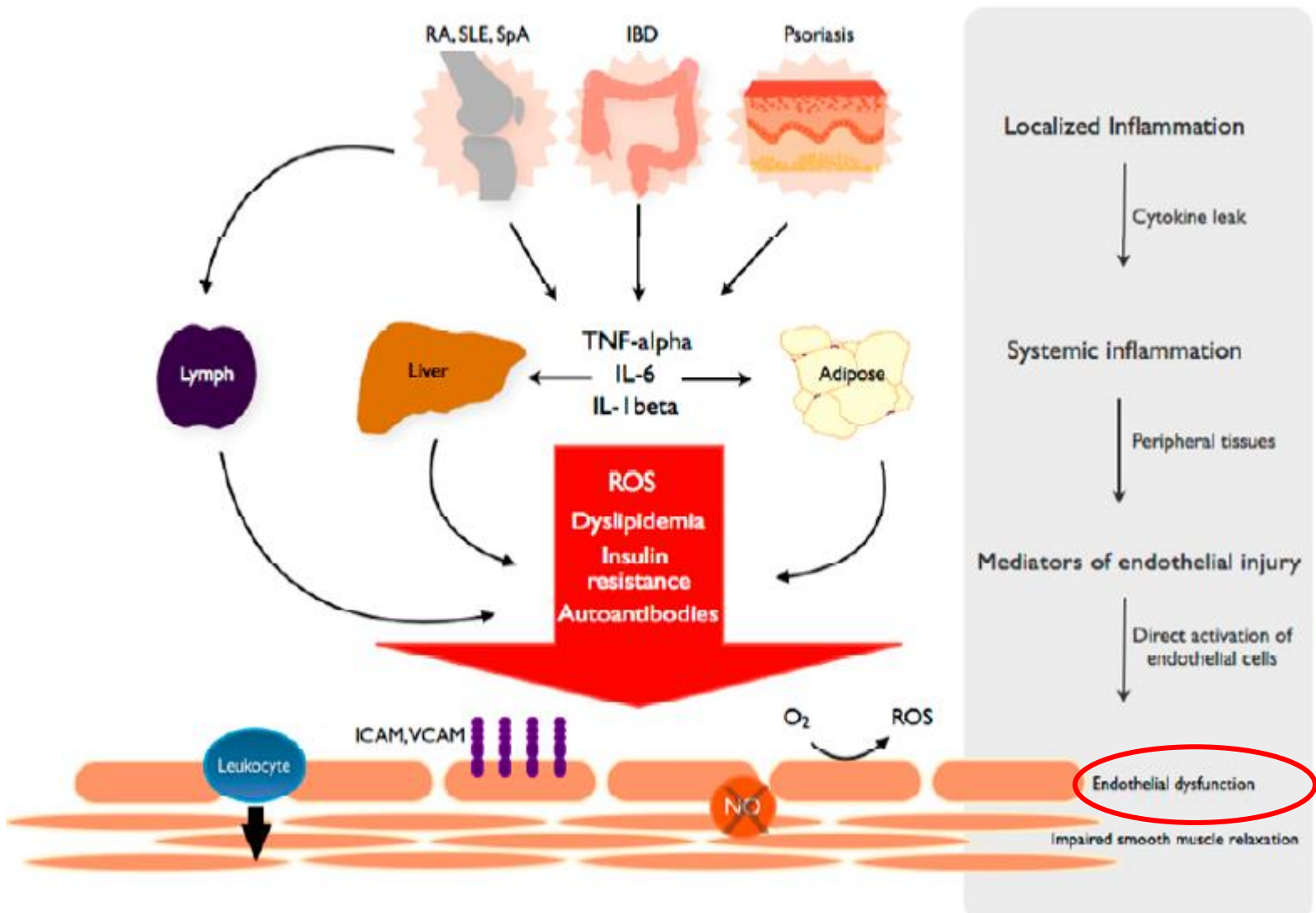


- **44%** είχαν ≥ 3 παράγοντες (= Μεταβολικό σύνδρομο)
- **>50%** είχαν συνδυασμό 4 ή 5 παραγόντων

Καρδιαγγειακά νοσήματα



Ενδοθηλιακή βλάβη στα φλεγμονώδη νοσήματα

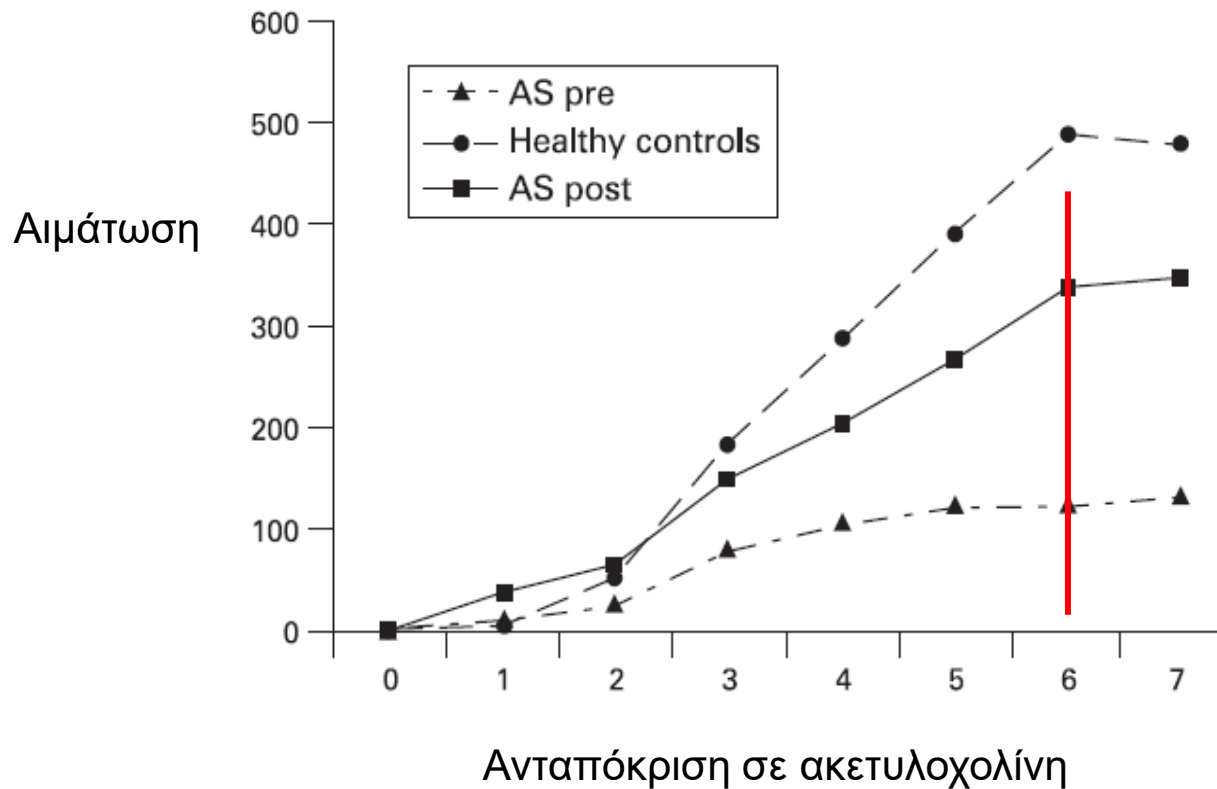


Διαταραχή σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας

n=15 ασθενείς με ΑΣ

Έλεγχος μικροκυκλοφορίας με τριχοειδοσκόπηση

Έλεγχος ικανότητας αγγειοδιαστολής με ιοντοφόρηση ακετυλοχολίνης (προ και μετά χορήγηση Etanercept)

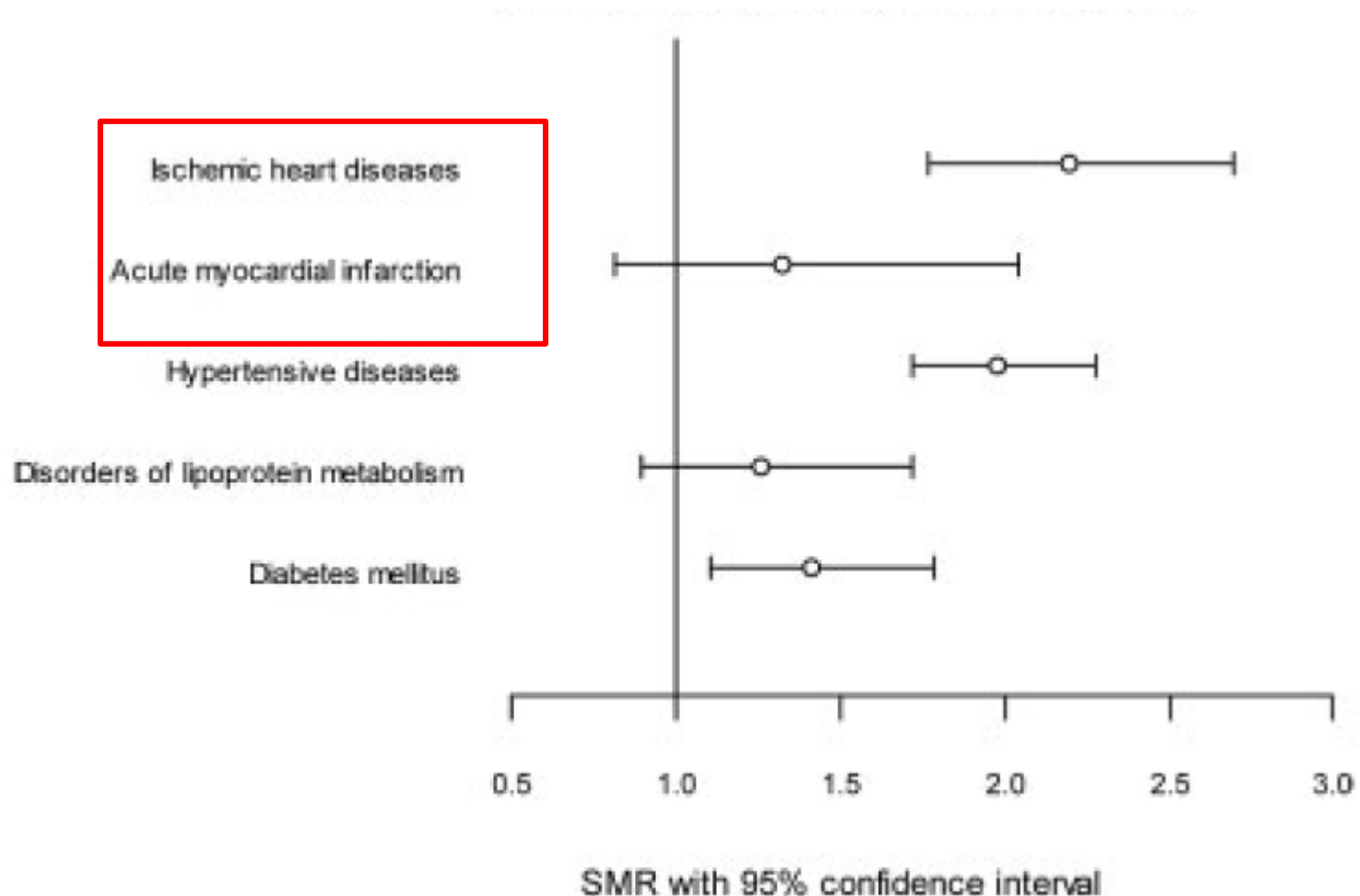


Διαταραχή σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας

	Controls (n = 12)	AS pre (n = 15)
ACh-mediated vasodilatation:		
Skin temperature, °C	30.6 (1.3)	30.6 (1.0)
Baseline skin perfusion, PU	21.9 (10.8)	21.9 (7.5)
ACh-mediated vasodilatation, %	469 (174–692)	118 (43–288)
SNP-mediated vasodilatation:		
Skin temperature, °C	30.2 (1.1)	30.4 (1.0)
Baseline skin perfusion, PU	17.8 (10.5)	18.7 (7.8)
SNP-mediated vasodilatation, %	391 (152–1116)	348 (81–649)
Capillary recruitment		
Skin temperature, °C	30.3 (0.9)	30.4 (1.4)
Baseline capillary density, n/mm ²	49.0 (6.9)	50.6 (13.4)
Peak capillary density, n/mm ²	68.5 (12.7)	65.4 (16.8)
Absolute increase, n/mm ²	19.5 (6.5)	14.8 (5.2)
Capillary recruitment, %	39.2 (9.0)	29.6 (9.3)

Η βλάβη του ενδοθηλίου που παρατηρείται σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας αντικατοπτρίζει βλάβη σε όλο το αγγειακό σύστημα και σχετίζεται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

Καρδιαγγειακά νοσήματα σε ΑΣ



~ 2 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό

Καρδιαγγειακά νοσήματα σε ΨΑ

x 2-2,5 φορές μεγαλύτερος ο κίνδυνος για OEM- Στηθάγχη

Table 2 Standardised prevalence ratio of CVD events

CVD events	SPR*	LCL	UCL	p Value
Hypertension	1.90	1.59	2.27	<0.01
Cerebrovascular accident	0.91	0.34	2.43	0.85
Myocardial infarction	2.57	1.73	3.80	<0.01
Angina	1.97	1.24	3.12	<0.01
Congestive heart failure	1.19	0.50	2.86	0.69

Παράγοντες κινδύνου

- υπερλιπιδαιμία
- σακχαρώδης διαβήτης
- σοβαρότητα ψωρίασης

Κατάθλιψη σε ΨΑ

n=306 ασθενείς με ΨΑ

Κατάθλιψη: 22.2%

Άγχος: 36.6%

Συνδυασμός :17.7%

	Unlikely depression	Possible depression	Probable depression	p
Ηλικία	12.8	13.9	12.7	0.88
Ανεργία	33.6	55	71.4	<0.0001
PASI	3.9	3.1	6.2	0.35
T,S JC	5.2	10	7.5	<0.0001
HAQ	24	26.8	26.5	<0.0001
cDMARDs	58.5	61.5	57.1	0.92
bDMARDs	47.9	41	57.1	0.43

Κατάθλιψη σε ΨΑ: Όχι μόνο συννοσηρότητα

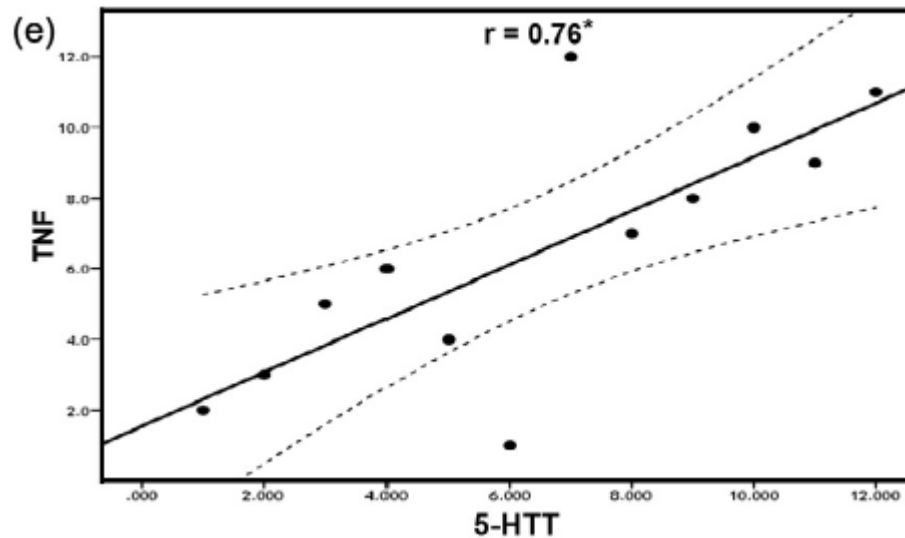
n=12 ΨΑ

Προ-μετά Etanercept

- Μέτρηση κυτταροκινών

↑ 5-HTT (serotonin transporter) → καταθλιπτική συνδρομή

Θετική συσχέτιση επιπέδων TNFα με επίπεδα σεροτονίνης σε ΨΑ

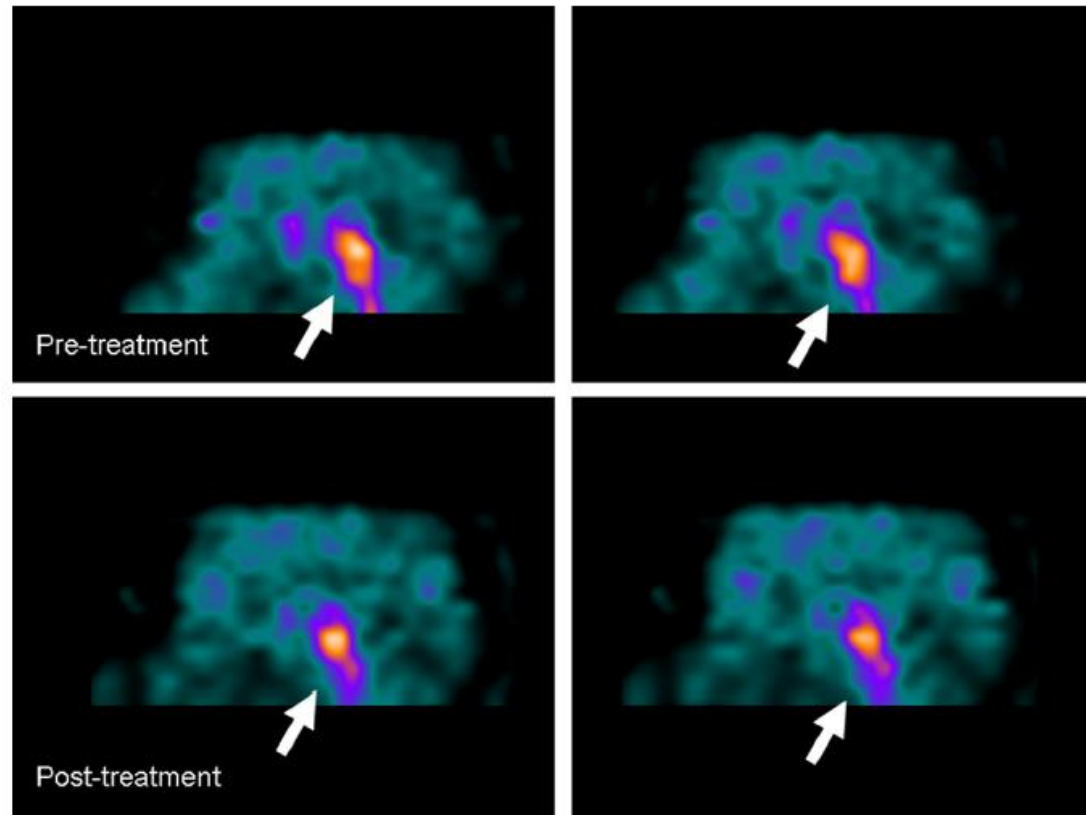


Κατάθλιψη σε ΨΑ: Όχι μόνο συννοσηρότητα

n=12

Προ-μετά Etanercept

- Spect Scan



Η κατάθλιψη είναι μέρος του βιολογικού φλεγμονώδους συνδρόμου

Κατάθλιψη σε ΑΣ

RESEARCH ARTICLE

Open Access

The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study

n= 1.738 ασθενείς με ΑΣ
Παρακολούθηση:1999-2011

	Observed			Expected		Absolute rate differences ²	Rate ratio ³
	Person time (years)	Number of cases ¹	Depression rate ²	Number of cases	Depression rate ²		
Men, all	6,983	89	1,275	60	853	421	1.49
≤50 years	2,879	42	1,376	27	933	443	1.47
>50 years	4,104	47	1,155	31	759	396	1.52
Women, all	3,259	83	2,547	46	1,409	1,138	1.81
≤50 years	1,274	39	2,825	20	1,546	1,279	1.83
>50 years	1,984	44	2,244	25	1,260	984	1.78
Total, all	10,242	172	1,679	105	1,030	649	1.63
≤50 years	4,153	83	1,825	47	1,123	702	1.63
>50 years	6,089	89	1,512	56	923	588	1.64

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Λοιμώξεις	% ασθενών με SpA
Σοβαρή λοίμωξη	2.9
TB	2.5
HBV	3.5
HCV	1.2

- Πιο συχνές οι λοιμώξεις
- ❖ ανώτερου-κατώτερου αναπνευστικού
 - ❖ δέρματος-μαλακών μορίων
 - ❖ ουροποιητικού

Πόσο επηρεάζουν οι συννοσηρότητες το προσδόκιμο επιβίωσης και την ποιότητα ζωής των ασθενών?

Αυξημένη θνητότητα σε ΑΣ από καρδιαγγειακά συμβάματα

Annals of Internal Medicine

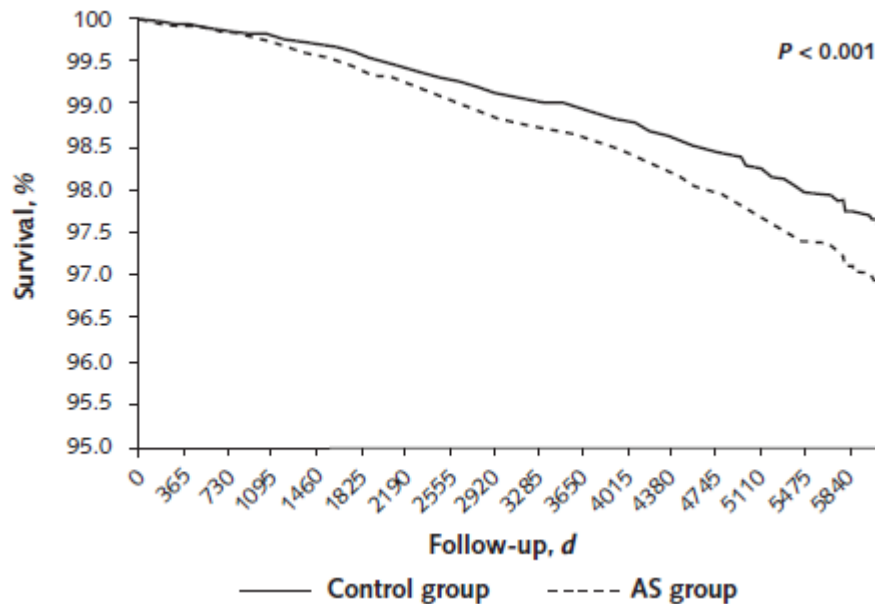
ORIGINAL RESEARCH

Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality
A Population-Based Study

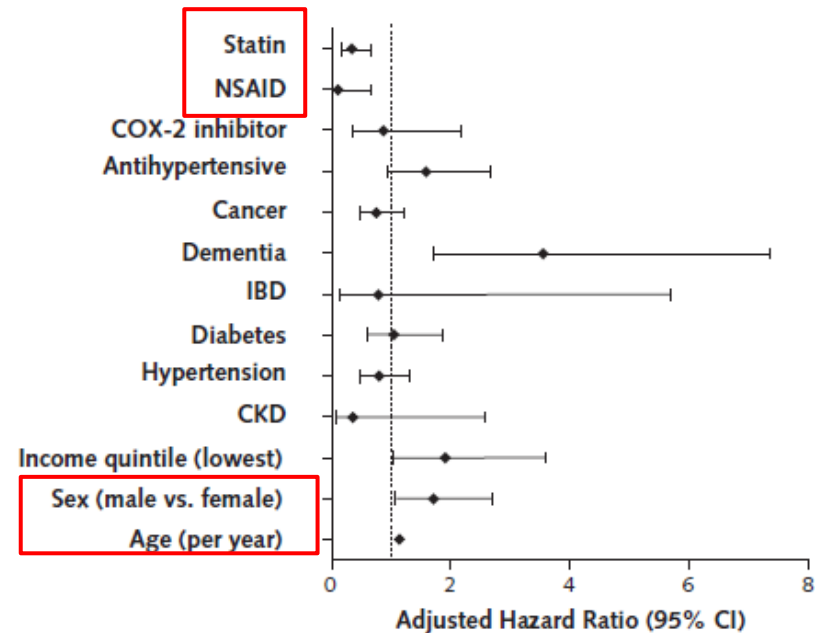
Ασθενείς-μέθοδοι

Καταγραφή όλων των ασθενών με ΑΣ
1995-2011(Καναδάς)
F/U :166.920 pt/ys

Θνητότητα



Παράγοντες κινδύνου



Θνησιμότητα σε ΑΣ

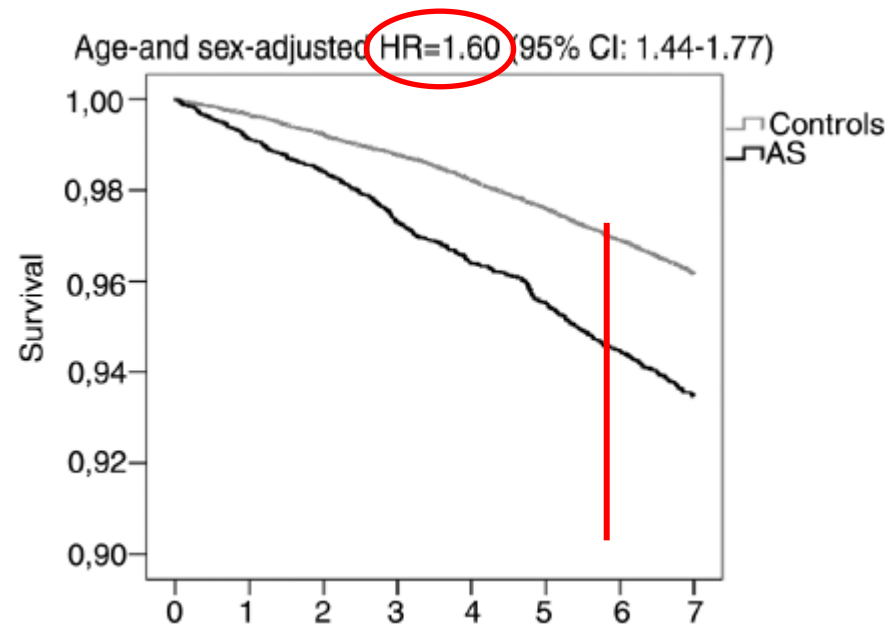
n=8600 ασθενείς με ΑΣ

Σουηδία (2006-2012)

496 θάνατοι

Mortality rate

- ΑΣ: **9.5/1000** person-ys
- ομάδα ελέγχου: **5.6/1000** person-ys



Predictors of mortality within the cohort of patients with ankylosing spondylitis (AS)

General comorbidities†		HR*
Cardiovascular disease‡	2954 (34.4)	1.99
Diabetes‡	418 (4.9)	1.92
Chronic pulmonary disease§	164 (1.9)	3.03
Malignancy§	427 (5.0)	1.67
Infections§	2829 (32.9)	2.01

Παχυσαρκία- ενεργότητα νόσου

n=283 με ΨΑ

59% ♂ , μέση ηλικία 48,6 έτη

Μέση διάρκεια νόσου~ 11.5 έτη

Μέση διάρκεια παρακολούθησης: 3± 2.6 έτη

- BMI 25-30: 36,2 %
- BMI >30: 35.4%

↑ BMI → ↓ Πιθανότητα για χαμηλή ενέργεια νόσου

	Univariate model		
	OR	95% CI	p Value
Gender: female	0.70	0.56 to 0.88	0.002
Age*	0.84	0.77 to 0.92	0.0002
Duration of PsA*	0.84	0.75 to 0.92	0.0005
BMI category†			
Overweight versus normal	0.65	0.50 to 0.85	0.002
Obesity versus normal	0.52	0.40 to 0.67	<0.0001
DMARDs use	0.74	0.59 to 0.93	0.009
TNFα blockers	1.07	0.85 to 1.35	0.54
NSAIDs	0.59	0.47 to 0.74	<0.0001

Επίπτωση των συννοσηροτήτων στην ποιότητα ζωής

n= 631 ασθενείς με ΨΑ

58,6% ♂, μέση ηλικία 49,6 έτη

Μέση διάρκεια νόσου: 13 έτη

42,2%: ≥3 συννοσηρότητες

Physical Component Scale : 37.4

Mental Component Scale : 45.7

(score<50 = σοβαρή μείωση δραστηριότητας-λειτουργικότητας)

No. Comorbid Conditions	Count (%)	Mean (SD)	
		PCS	MCS
< 3	365 (57.8)	42.2 (11.2)	48.5 (10.7)
≥ 3	266 (42.2)	36.8 (12.1)	46.4 (11.3)

Καρδιαγγειακά νοσήματα
Αρτηριακή υπέρταση
ΣΔ II
Παχυσαρκία
Κατάθλιψη
Νευρολογική νόσος

→ ↓ **PCS, MCS** (p<0.05)

Ο ρόλος της θεραπείας

The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis

Camille Roubille,¹ Vincent Richer,² Tara Starnino,³ Collette McCourt,⁴ Alexandra McFarlane,⁵ Patrick Fleming,⁶ Stephanie Siu,⁷ John Kraft,⁸ Charles Lynde, Janet Pope,⁷ Wayne Gulliver,⁹ Stephanie Keeling,⁵ Jan Dutz,⁴ Louis Bessette,¹⁰ Robert Bissonnette,¹¹ Boulos Haraoui¹²

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα
κατά 30% με τη χορήγηση anti-TNF
κατά 28% με τη χορήγηση MTX

ΨΑ-Ψωρίαση

Μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα
κατά **25%** με τη συστηματική θεραπεία

Διαχείριση ασθενών- συστάσεις

Effect of treatment on CVD	In patients with RA or PsA, especially those with additional CV risk factors, the risk and benefits of NSAID use should be weighed. Healthcare providers and patients should be aware that MTX and/or TNFi use may decrease the risk of CVD in PsA/PsO.
Smoking	Recommendation: Smoking status should be determined in all patients with RA, PsA, and PsO and smoking cessation should be encouraged.
Weight	Recommendation: Healthcare providers should be aware that higher BMI is associated with a reduced treatment response in RA, PsA, and PsO. Recommendation: BMI should be determined in all patients with RA, PsA, and PsO. Healthcare providers should encourage healthy BMI.
Depression	Healthcare providers should be aware of increased symptoms of depression in patients with RA, PsA, or PsO. Patients should be screened for these symptoms and managed appropriately. Healthcare providers treating RA, PsA, and PsO should be aware that symptoms of depression may affect disease activity measures and that disease symptoms may affect depression scores. Healthcare providers should be aware that disease control may reduce symptoms of depression in patients with RA, PsA, and PsO.

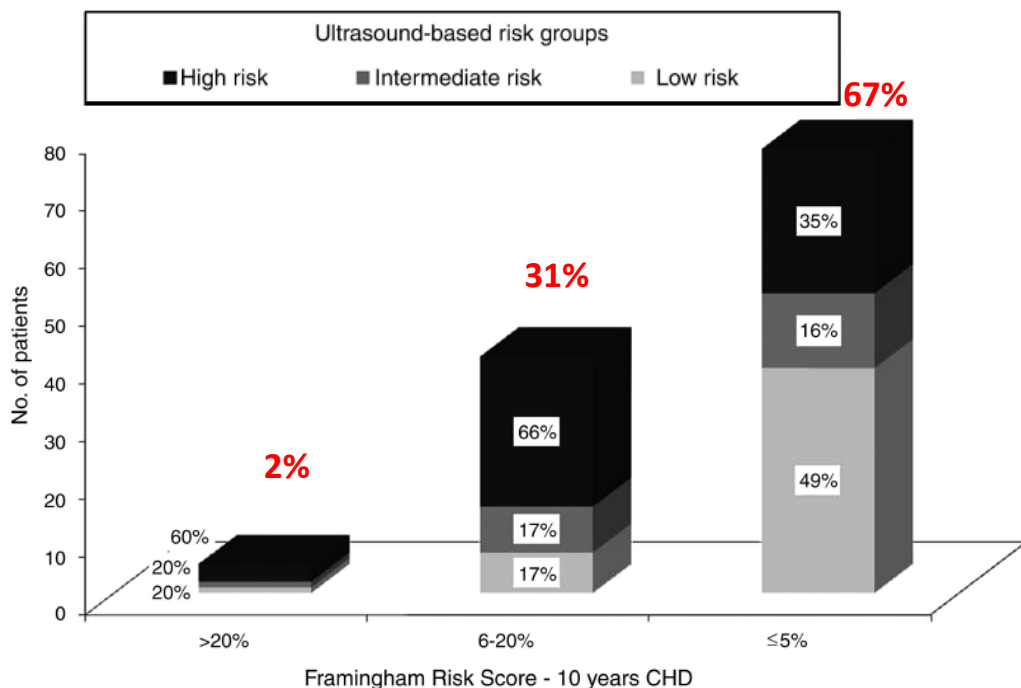
Προσδιορισμός κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα

Framingham risk score σε συνδυασμό με u/s

n= 231 ασθενείς με ΨΑ

Table 2 Framingham risk score groups versus ultrasound-based risk categories

Ultrasound-based risk categories	FRS 10-year CV risk		
	High risk >20% (n=5)	Intermediate risk 6-20% (n=71)	Low risk ≤5% (n=155)
Low risk (TPA and cIMT-low risk) (%)	1 (20)	(20.6)	81 (52.9)
Intermediate (TPA-intermediate risk) (%)	1 (20)	16 (23.5)	31 (20.3)*
High risk (TPA and/or cIMT high risk) (%)	3 (60)	38 (55.9)†	41 (26.8)†



Ο έγκαιρος προσδιορισμός της υποκλινικής αθηρωμάτωσης με τη βοήθεια του υπερήχο προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στον προσδιορισμό του κινδύνου για καρδιαγγειακό σύμβαμα.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ GRAPPA 2015

	NSAIDs	CS	HCQ	SSZ	MTX	LEF	CSA
Cardiovascular disease	C	?	NI	NI	NI	NI	NI
Congestive heart failure	C	C	NI	NI	NI	NI	NI
Obesity	NI	NI	NI	NI	C	NI	NI
Metabolic syndrome	NI	C	NI	NI	C	NI	NI
Diabetes	NI	C	NI	NI	C	NI	NI
Ulcerative colitis	?	NI	NI	A	NI	NI	OL
Crohn's disease	?	NI	NI	A	OL	NI	NI
Uveitis	NI	P†	NI	NI	NI	NI	NI
Osteoporosis	NI	C	NI	NI	NI	NI	NI
Malignancy	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Fatty liver disease	C	NI	NI	C	C	C	NI
Chronic kidney disease	C	NI	NI	NI	C	?	SM
Depression	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Chronic hepatitis B‡	C	NI	NI	NI	C	C	NI
Chronic hepatitis C‡	C	NI	NI	NI	C	C	NI
HIV	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ GRAPPA 2015

	Etan.	Adali- mumab	Inflix- imab	CZP	Goli- mumab
Cardiovascular disease	NI	NI	NI	NI	NI
Congestive heart failure	C	C	C	C	C
Obesity	NI	NI	NI	NI	NI
Metabolic syndrome	NI	NI	NI	NI	NI
Diabetes	NI	NI	NI	NI	NI
Ulcerative colitis	NI	A	A	NI	A
Crohn's disease	NI	A	A	A	NI
Uveitis	?	P	P	NI	NI
Osteoporosis	NI	NI	NI	NI	NI
Malignancy	C	C	C	C	C
Fatty liver disease	NI	NI	NI	NI	NI
Chronic kidney disease	NI	NI	NI	NI	NI
Depression	NI	NI	NI	NI	NI
Chronic hepatitis B†	SM	SM	SM	SM	SM
Chronic hepatitis C‡	?/P	?	?	?	?
HIV	SM	SM	SM	SM	SM

Συμπεράσματα

- Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συννοσηροτήτων σε ΨΑ-ΑΣ
- Διπλάσιος ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό
- Η συστηματική θεραπεία μειώνει κατά 25% τον καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Ανάγκη για συστηματική παρακολούθηση και καταγραφή συννοσηροτήτων και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ώστε να επιτυγχάνεται έγκαιρα ο έλεγχος και να περιορίζεται η επίπτωση τους στην συνολική επιβίωση αλλά και στην ποιότητα ζωής των ασθενών