

KINETOPROFILAXIA SECUNDARĂ  
ÎN PSORIAZISUL ARTROPATICSECONDARY KINETOPROPHYLAXIA  
IN ARTHROPATIC PSORIASIS

LAVINIA CLAUDIA OCHIANĂ\*, VIRGIL PĂTRAȘCU\*,\*\*

## Rezumat

În ciuda progreselor majore făcute în ultimii ani în ceea ce privește psoriazisul artropatic (PsA) și psoriazisul (PsO), incluzând datele epidemiologice, genetice și patogenetice, informații privind rolul citokinelor inflamatorii, în special TNF- $\alpha$  și IL-17, care au condus la dezvoltarea de terapii țintite de care au beneficiat în mare măsură pacienții cu PsA și PsO, nu există suficiente dovezi științifice legate de influența kinetoterapiei în PsA. Singurele date provin din studiile pe pacienți cu spondilită anchilozantă (AS). Acest fapt creează dificultăți în standardizarea ghidurilor terapeutice din domeniu. Având în vedere cele prezentate mai sus am efectuat un studiu multicentric, deschis, controlat care să compare efectele terapiei cu Adalimumab + Kinetoterapie (Grup A) cu efectele terapiei cu Adalimumab (Grup B).

Obiectivul principal al studiului a fost să evalueze eficacitatea kinetoterapiei în reducerea durerii pacienților cu PsA. Obiectivul secundar a fost să evalueze influența kinetoterapiei asupra calității vieții (QoL) pacienților cu PsA. Aprecierea efectelor a fost făcută conform recomandărilor ghidului Societății Europene de Reumatologie. Studiul a urmărit evoluția pacienților pe 3-6 luni de terapie și s-a adresat exclusiv pacienților cu PsA.

**Rezultate.** Din totalul populației studiate, s-a observat o mai mare îmbunătățire, față de starea inițială, în majoritatea scalelor PROs aplicate, în cadrul grupului care a beneficiat de kinetoterapie și de adalimumab, atât la sfârșitul săptămânii 16 cât și la sfârșitul celor 8 săptămâni de kinetoterapie neasistată.

## Summary

Despite major advances made in the recent years in relation with arthropathic psoriasis (PsA) and psoriasis (PsO), including epidemiological, genetic and pathogenetic data, information including the role of inflammatory cytokines, especially TNF- $\alpha$  and IL-17, which have led to the development of targeted therapies, from which have largely benefited patients with PsA and PsO, there is insufficient scientific evidence related to the influence of physical therapy in PsA. The only data come from studies in patients with ankylosing spondylitis (AS). This creates difficulties in standardizing therapeutic guidelines in the field. Given the above, we performed a multicenter, open-label, controlled study comparing the effects of Adalimumab + Physical Therapy (Group A) with the effects of Adalimumab alone (Group B).

The main objective of the study was to evaluate the effectiveness of physical therapy in reducing pain in patients with PsA. Secondary objective was to evaluate the influence of physical therapy on the quality of life (QoL) of patients with PsA. The assessment of the effects were made according to the recommendations of the guide of the European Society of Rheumatology. The study followed the evolution of patients over 3-6 months of therapy and addressed exclusively to patients with PsA.

**Results.** Of the total population studied, a greater improvement was observed, compared to baseline in most applied PROs scales, in the group that benefited from adalimumab add-on physical therapy both at the end of week 16 and at the end of the 8 weeks of unassisted physical therapy.

\* Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova.  
University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania.

\*\* Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova.  
Department of Dermatology, Emergency County Hospital, Craiova.

**Concluzii.** Kinetoterapia individualizată adăugată terapiei cu adalimumab îmbunătățește calitatea vieții după 16 săptămâni la pacienții cu PsA cu câteva efecte susținute și după 24 de săptămâni (8 săptămâni de kinetoterapie efectuată individual).

**Cuvinte cheie:** kinetoterapia, psoriazisul artropatic, durere, calitatea vieții.

Intrat în redacție: 24.05.2020

Acceptat: 23.07.2020

**Conclusions.** Individualized physiotherapy added to adalimumab therapy improves quality of life after 16 weeks in patients with PsA with several sustained effects and after 24 weeks (8 weeks of individualized physical therapy).

**Keywords:** physical therapy, arthropathic psoriasis, pain, quality of life.

Received: 24.05.2020

Accepted: 23.07.2020

## Introducere

Psoriazisul artropatic este o boală debilitantă emoțional și fizic, care are un impact negativ semnificativ asupra vieții persoanei afectate. În plus, printre cei care au PsA, mai mult de jumătate prezintă artrită erozivă progresivă, și majoritatea dintre ei au deficit funcțional. Deficitul funcțional asociat cu PsO și PsA are ca rezultat o creștere a costurilor de asistență medicală, o reducere a calității vieții, incluzând aici o rată scăzută a ocupării forței de muncă.

În efortul de a îmbunătăți opțiunile terapeutice pentru pacienții care suferă de aceste boli, cercetările au condus la descoperirea mai multor terapii care vizează direct răspunsul imunitar care conduce la PsO /PsA. O proteină specifică ce s-a dovedit a fi o țintă eficientă pentru terapie este factorul de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ). Adalimumab este primul anticorp monoclonal complet umanizat orientat împotriva TNF- $\alpha$ . Acesta a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale manifestărilor cutanate și articulare, diminuând dizabilitățile cauzate de deteriorarea articulară, inhibând distrucțiile structurale la nivel radiografic și îmbunătățind calitatea vieții în rândul pacienților cu PsA. Cu toate acestea nu toți pacienții au un răspuns pozitiv la Adalimumab. În plus sunt date restrânse legate de remisia bolii.

În ciuda progreselor majore făcute în ultimii ani în ceea ce privește PsA și PsO, incluzând datele epidemiologice, genetice și patogenetice, informații privind rolul citokinelor inflamatorii, în special TNF- $\alpha$  și IL-17, care au condus la dezvoltarea de terapii țintite de care au beneficiat în mare măsură pacienții cu PsA și PsO, nu există suficiente dovezi științifice legate de influența kinetoterapiei în PsA, singurele date provenind din studiile pe pacienți cu AS. Acest fapt creează

## Introduction

Arthropathic psoriasis is a disease with psychological and physical manifestations which has a great negative effect on QoL affected person. In addition, among those with PsA, more than half report progressive erosive arthritis and majority of them have also functional impairment. The functional deficit associated with PsO and PsA results in an increase in healthcare costs, a reduction in the quality of life, including here a low employment rate. In an effort to improve treatment options for patients suffering from these diseases, research has led to the discovery of several therapies that directly target the immune response that leads to PsO/PsA. A specific protein that has been shown to be an effective target for therapy is tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ). Adalimumab is the first fully humanized monoclonal antibody to target TNF- $\alpha$ . It has demonstrated significant improvements in cutaneous and articular manifestations, diminishing disabilities caused by joint damage, inhibiting structural damage at the radiographic level and improving the quality of life among patients with PsA. However, not all patients have a positive response to Adalimumab in addition, there are limited data on the remission of the disease.

Despite major advances in PsA and psoriasis in recent years, including epidemiological, genetic and pathogenetic data, information including the role of inflammatory cytokines, especially TNF- $\alpha$  and IL-17, which have led to the development of targeted therapies, which has largely benefited patients with PsA and PsO, there is insufficient scientific evidence for the influence of physical therapy on PsA, the only data coming from studies on patients with AS.

dificultăți în standardizarea ghidurilor terapeutice din domeniu.

**Povara clinică.** Evoluția PsA poate fi variabilă și imprezvizibilă, variind de la boala ușoară și nedestructivă la artrita erozivă și deformantă, observată la 40% până la 60% dintre pacienții cu PsA. Pacienții netratați pot dezvolta inflamații persistente, leziuni articulare, dizabilități fizice și mortalitate crescută. [1] Într-o cohortă prospectivă de 100 de pacienți cu PsA care au fost observați timp de aproximativ cinci ani (durata medie, 11 ani), leziunile articulare au progresat la o medie de 0,42 articulații periferice pe an [2]. Acutizările și remisiunile apar frecvent; majoritatea pacienților cu PsA au avut cel puțin o acutizare în doi ani. [3] Povara dizabilității fizice este substanțială la pacienții cu PsA. HAQ Disability Index (HAQ-DI) este frecvent utilizat pentru a evalua funcția fizică în PsA. Un scor de la 0 la 1 reprezintă o dizabilitate ușoară până la moderată, 1 până la 2 reprezintă o dizabilitate moderată până la severă, iar 2 până la 3 reprezintă o dizabilitate severă până la foarte severă. [4] Funcția fizică se agravează în timp ce numărul articulațiilor inflamate și activitatea bolii crește. [5]

Pe lângă afectarea pielii și a articulațiilor, PsA a fost asociată și cu alte afecțiuni inflamatorii, inclusiv tulburări autoimune (cum ar fi iritita și uveita) și factori de risc crescut pentru bolile cardiovasculare (BCV). Salaffi și colab. au arătat că mai mult de jumătate din pacienți au prezentat cel puțin o comorbiditate, cum ar fi hipertensiune arterială, boli de inimă, afecțiuni gastrointestinale (GI) și afecțiuni respiratorii cronice. [6] Tulburările autoimune ale intestinului sunt mai frecvente la pacienții cu PsA. Mucoasa intestinală a pacienților cu PsA fără simptome ale intestinului prezintă leziuni microscopice chiar și atunci când mucoasa apare normală macroscopic. Acest lucru poate susține o legătură patogenă între piele, articulații și intestin la pacienții psoriazici cu artrită, chiar și în absența simptomelor intestinale. [7, 8] Prevalența bolii intestinale inflamatorii este, de asemenea, mai mare la pacienții cu PsA (3,9%) decât la populația generală (0,4%) ( $P < 0,001$ ). [9]

**Calitatea Vieții (QoL) pacienților cu PsA.** Subiectul care ne interesează cel mai mult în această cercetare îl reprezintă calitatea vieții

This creates difficulties in standardizing therapeutic guide-lines in the field.

**The clinical burden.** The evolution of PsA can be variable and unpredictable, ranging from mild and non-destructive disease to erosive and deforming arthritis, observed in 40% to 60% of patients with PsA. Patients who remain untreated could develop persistent inflammation, joint damage, physical disabilities and higher mortality. [1] In a prospective cohort of 100 PsA patients who were observed for approximately five years (mean duration, 11 years), and it was reported that the joint lesions progressed to an average of 0.42 peripheral joints per year [2]. Acutisations and remittance are more frequent; majority of the patients with PsA reported at least an acutisation in the last two years. [3] The burden of physical disability is substantial in patients with PsA. The HAQ Disability Index (HAQ-DI) is commonly used to assess physical function in PsA. A score from 0 to 1 represents a mild to moderate disability, 1 to 2 is a moderate to severe disability, and 2 to 3 represents a severe to very severe disability. [4] Physical function worsens while the number inflamed joints and disease activity increases. [5]

In addition to skin and joint damage, PsA has been associated with other inflammatory conditions, including autoimmune disorders (such as irritation and uveitis) and increased risk factors for cardiovascular disease (CVD). Salaffi et al. showed that more than half of the patients reported at least one comorbidity, such as high blood pressure, heart disease, gastrointestinal (GI) and chronic respiratory disorders. [6] Autoimmune bowel disorders are more common in patients with PsA. The intestinal mucosa of patients with PsA without intestinal symptoms shows microscopic lesions even when the mucosa appears normal macroscopically, this may support a pathogenic connection between skin, joints and intestine in psoriatic patients with arthritis, even in the absence of intestinal symptoms. [7, 8] The prevalence of inflammatory bowel disease is also higher in patients with PsA (3.9%) than in the general population (0.4%) ( $P < 0.001$ ). [9]

**Quality of Life (QoL) of patients with PsA.** The topic that interests us most in this research is the quality of life of patients with PsA or more

pacienților cu PsA sau mai exact cât de mult este afectată calitatea vieții de PsA. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), QoL este definită drept „percepția individului asupra poziției sale în viață, în contextul culturii și sistemelor de valori în care trăiește și în raport cu obiectivele, așteptările, standarde și preocupările acestuia. Este un concept amplu, influențat într-un mod complex de sănătatea fizică, starea psihică, credințele personale, relațiile sociale și relația sa cu caracteristicile relevante ale mediului său” [10]. OMS a dezvoltat și a aprobat un limbaj standard și un sistem de clasificare pentru funcționalitate și dizabilitate: Clasificarea internațională a funcționalității, dizabilității și sănătății (ICF) [11].

PsA reprezintă o povară majoră pentru pacienți, diminuându-le capacitatea de a desfășura activități zilnice și reducând calitatea vieții lor. Scorurile funcției fizice și a calității vieții asociate sănătății (HRQoL) sunt mai mici la pacienții cu PsA comparativ cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu alte artrite inflamatorii. [12] Din cauza afectării cutanate, pacienții cu PsA pot avea, de asemenea, o afectare mai mare a funcției psihosociale, manifestată prin jenă și, în unele cazuri, depresie. [13] Activitatea bolii (articulații și piele) este asociată cu înrăutățirea QoL; domeniile psihologice ale HRQoL sunt, de asemenea, legate de activitatea bolii și scorurile durerii [12]. Pacienții cu PsA se plâng de obicei de oboseală și tulburări de somn, care pot contribui la un scor HRQoL slab. Aproape 50% dintre pacienții cu psoriazis raportează un anumit nivel de tulburări de somn; prezența PsA este un predictor puternic al tulburării de somn (proportia proporțională 3.27;  $P < 0.001$ ) [14]. Gradul de oboseală observat la pacienții cu PsA este semnificativ mai mare decât cel al populației generale și comparabil cu cel al pacienților cu lupus eritematos sistemic; aproximativ 50% dintre pacienți se plâng de oboseală moderată până la severă și 29% se plâng de oboseală severă [14].

**Povara economică.** Costurile asociate cu PsA pot fi considerabile. Pentru că metodele de colectare a datelor sunt/au fost foarte diferite este complicat să se compare costurile în toate studiile raportate, însă este clar că PsA vine cu o povară economică substanțială asociată. În SUA,

precisely how much the quality of life of PsA is affected. World Health Organization (WHO), considers that QoL is “the individual’s perception of his or her position in life, in the context of the culture and value systems in which he or she lives and in relation to his or her goals, expectations, standards and concerns. It is a broad concept, influenced in a complex way by physical health, mental state, personal beliefs, social relationships and its relationship with the relevant characteristics of its environment [10]. WHO has developed and approved a standard language and classification system for functionality and disability: International Classification of Functionality, Disability and Health (ICF) [11].

PsA is a major burden for patients, diminishing their ability to perform daily activities and reducing their QoL. Physical function and health-associated quality of life (HRQoL) scores are lower in patients with PsA than in healthy individuals and patients with other inflammatory arthritis. [12] Due to skin damage, patients with PsA may also have a greater impairment of psychosocial function, manifested in embarrassment and, in some cases, depression. [13] The activity of the disease (joints and skin) is associated with worsening QoL; the psychological domains of HRQoL are also related to disease activity and pain scores [12]. Patients with PsA usually complain of fatigue and sleep disturbances, which can contribute to a poor HRQoL score. Almost 50% of psoriasis patients report some level of sleep discomfort; the presence of PsA is a strong predictor of sleep disorder (proportional ratio 3.27;  $P < 0.001$ ) [14]. The degree of fatigue observed in patients with PsA is significantly higher than that of the general population and comparable to that of patients with systemic lupus erythematosus; approximately 50% of patients complain of moderate to severe fatigue and 29% complain of severe fatigue [14].

**The economic burden.** The costs associated with PsA can be considerable. Because the data collection methods are very different it is difficult to compare costs in all reported studies but it is clear that PsA comes with a substantial economic burden. In the US, they estimated a direct healthcare cost for PsA of \$ 1.9 billion, based on

au fost estimate costurile directe de asistență medicală pentru PsA la un nivel de 1,9 miliarde de dolari, bazate pe un cost mediu pe pacient de 3.638 USD (din 1999 până în 2000), înmulțit cu prevalența estimată a 520.000 de pacienți PsA din SUA în 2000. [15] Aceste costuri au fost probabil subestimate, deoarece pacienții care au primit terapie biologică au fost excluși din analiză. [16] Costurile directe medii variază de la 4.008 USD în Ungaria la 5.646 USD în SUA. Costurile indirecte totale asociate cu PsA reprezintă 52% până la 72% din costurile totale. Așa cum era de așteptat, costurile directe și indirecte ale PsA cresc odată cu agravarea afectării funcției fizice și a activității bolii. De exemplu, costurile totale directe și indirecte cresc (în euro, convertite în dolari SUA 2008) de la 2.331 EUR (~ 3.800 USD) și 5.599 € (~ 9.155 USD) la pacienții cu scoruri HAQ scăzute (sub 1.2) la 5.721 € (~ 9.350 USD) și 37.440 EUR (~ 61.220 \$) la pacienții cu scoruri HAQ (1,7 sau mai mare), conform valorilor din 2002. [17]

În plus asociind PsA cu alte comorbidități "scumpe" pentru societate, lucrurile pot fi și mai grave. Astfel diabetul melitus prezintă complicații invalidante multiple, cum ar fi fragilitate osoasă și articulară [18] care împreună cu invaliditatea potențială cauzată de PsA determină o adevărată "gaură neagră" financiară pentru sistemul public de sănătate.

Sumarizând putem afirma că: artrita psoriazică cuprinde nu numai boala articulară, ci și psoriazisul; literatura de specialitate relevă că numărul pacienților cu afectare afectivă cauzată de PsA poate fi mai mare decât cel al altor afecțiuni artritice; similar cu celelalte afecțiuni reumatice inflamatorii, PsA este progresiv, eroziv și distructiv, ceea ce duce la diminuarea capacității funcționale și a calității scăzute a vieții; pacienții cu PsA pot avea, de asemenea, un risc crescut de comorbidități, în special boli cardiovasculare, comparativ cu populația generală; PsA impune pacienților și societății o povară economică substanțială; povara clinică a PsA contribuie la costuri medicale directe; costurile indirecte, inclusiv productivitatea pierdută și incapacitatea cauzată de limitările în funcționarea și activitățile vieții de zi cu zi contribuie, de asemenea, la costurile totale ale PsA.

an average patient cost of \$ 3,638 (from 1999 to 2000), multiplied by the estimated prevalence of 520,000 PsA patients. in the US in 2000. [15] These costs were probably underestimated because patients receiving biologic therapy were excluded from the analysis. [16] Average direct costs range from \$ 4,008 in Hungary to \$ 5,646 in the US. The total indirect costs associated with PsA represent 52% to 72% of the total costs. As expected, the direct and indirect costs of PsA increase as physical impairment and disease activity worsen. For example, total direct and indirect costs increase (in euros, converted to 2008 US dollars) from € 2,331 (~ \$ 3,800) and € 5,599 (~ \$ 9,155) in patients with low HAQ scores (below 1.2) to € 5,721 (~ \$ 9,350) and EUR 37,440 (~ \$ 61,220) in patients with HAQ scores (1.7 or higher), according to 2002 reports. [17]

In addition to associating PsA with other "expensive" comorbidities for society, things can be even worse. Thus diabetes mellitus has multiple disabling complications such as bone and joint fragility [18] which together with the potential disability caused by PsA we can say that we have a real financial black hole for the public health system.

In summary, we can say that: psoriatic arthritis includes not only joint disease, but also psoriasis; the literature reveals that the number of patients with affective disorder caused by PsA may be higher than that of other arthritic conditions; similar to other inflammatory rheumatic diseases, PsA is progressive, erosive and destructive, leading to decreased functional capacity and poor quality of life; patients with PsA may also have an increased risk of comorbidities, especially cardiovascular disease, compared to the general population; PsA imposes a substantial economic burden on patients and society; the clinical burden of PsA contributes to direct medical costs; indirect costs, including lost productivity and incapacity caused by limitations in the functioning and activities of daily living, also contribute to the total costs of PsA.

We can also list some fundamental issues that PsA raises for society in general and patients in particular:

- Psoriatic arthritis (PsA) is a multifaceted disease, including variable associations of

De asemenea putem enumera câteva probleme fundamentale pe care PsA le ridică societății în general și pacienților în particular:

- Artrita psoriazică (PsA) este o boală cu mai multe fațete, incluzând asocieri variabile de implicare musculo-scheletică (artrită periferică, dactilită, entezite, inflamație a coloanei vertebrale), boli de piele și unghii sau alte manifestări extraarticulare;
- QoL este profund modificată în PsA, datorită atât aspectelor fizice ale impactului, cât și modificărilor domeniilor psihologice și consecințelor funcționale/sociale ale bolii;
- Modificările QoL par să se datoreze atât componentei artritice/reumatologice, cât și componentei psoriazisului/pielii;
- Domeniile fizice ale sănătății și în special **DUREREA** sunt menționate ca priorități ale pacientului;
- **OBOSEALA** este o problemă-cheie pentru pacienți, deși cauzalitatea sa este multifactorială.
- **Obezitatea și Diabetul** sunt comorbidități agravante pentru PsA;
- Pe termen mediu și lung trebuie să ne așteptăm la o creștere a numărului de persoane diagnosticate cu PsA ținând cont de factorii predispozanți și de risc în creștere (diabet, obezitate, deficiențe autoimune – tiroidită).

## Material și metodă

Din problemele fundamentale sustrate în urma studiului PsA considerăm că prin intermediul kinetoterapiei putem interveni asupra **DURERII, OBEZITĂȚII și OBOSELII**. De aceea am decis implementarea unui studiu care a examinat impactul kinetoprofilaxiei secundare în Psoriazisul Artropatic. În acest sens am implementat un studiu multicentric, deschis, controlat care a comparat efectele terapiei standard (ADALIMUMAB) + kinetoterapie - Grup A cu efectele terapiei standard (ADALIMUMAB) - Grup B.

**Obiectivul principal** al studiului a fost să evalueze impactul programelor kinetice personalizate asupra PROs (patient-reported outcomes) la pacienții cu PsA. **Obiectivul**

musculoskeletal involvement (peripheral arthritis, dactylitis, enthesitis, inflammation of the spine), skin and nail diseases or extra articular manifestations;

- QoL is profoundly altered in PsA, due to both the physical aspects of the impact and the changes in the psychological domains and functional / social consequences of the disease.
- QoL changes appear to be due to both the arthritic / rheumatological component and the psoriasis / skin component.
- The physical areas of health and especially **PAIN** are mentioned as patient priorities.
- **TIREDFNESS** is a key problem for patients, although its causality is multifactorial.
- **Obesity and Diabetes** are aggravating comorbidities for PsA.
- In the medium and long term we should expect an increase in the number of people diagnosed with PsA taking into account the predisposing factors and increasing risk (diabetes, obesity, autoimmune deficiencies - thyroiditis).

## Material and method

From the fundamental problems stolen from the PsA study, we consider that through physical therapy we can intervene on **PAIN, OBESITY and TIREDFNESS**. That's why we decided to implement a study that examined the impact of secondary kinetoprophyllaxis in Arthropathic Psoriasis. In this sense, a multicenter, open, controlled study was implemented that compared the effects of standard therapy (ADALIMUMAB) + physical therapy - Group A with the effects of standard therapy (ADALIMUMAB) - Group B.

**The main objective** of the study was to evaluate the impact of customized kinetic programs on PROs (patient-reported outcomes) in patients with PsA patients. **The secondary objective** of the study was to evaluate the impact of individualized kinetic programs on pain reduction in patients with PsA. The research included 120 patients with psoriatic arthropathy. They were randomized 1: 1 to receive standard adalimumab therapy and personalized physical

*secundar* al studiului, a fost să eva-lueze impactul programelor kinetice individualizate asupra reducerii durerii la pacienții cu PsA. Cercetarea a inclus 120 de pacienți cu artropatie psoriazică. Aceștia au fost randomizați 1:1 să beneficieze de terapie standard cu adalimumab și programe kinetoterapeutice personalizate (grupul activ – Grup A) sau doar terapie standard cu adalimumab (grup de control – Grup B). Instrumentele folosite pentru a evalua impactul asupra PROs au fost: *HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index* [19, 20], *SF-36 componentă fizică (PCS) și componenta mentală (MCS)* [21, 22], *FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* [23], *DLQI – Dermatology Life Quality Index* [24], *de asemenea a fost folosită și Scala Numerică a Intensității Durerii (NPRS)* [25].

Activitatea de cercetare s-a desfășurat între Noiembrie 2017 și Iulie 2019 în cadrul a 3 cabinete private de dermatologie sau reumatologie (din Galați, Brăila și București) și a 2 săli de sport (din Galați și București). Subiecții au fost evaluați din punctul de vedere al eligibilității la vizita de screening, cu două săptămâni înainte de randomizare. În timpul vizitei de evaluare (screening) toți pacienții au fost instruiți să folosească HAQ-DI, SF-36, FACIT-F, DLQI și NPRS precum și alte tipuri de chestionare. Înaintea includerii în studiu pacienții au trebuit să își dea acordul intrării în studiu.

Analiza statistică a fost descriptivă, fiind exprimate variabilele continue cum ar fi medii și mediane cu estimarea semnificației statistice și two-sided 95% CIs precum și variabile calitative (fie dichotomice sau ordinale) exprimate ca proporții cu un CI de 95%. Pentru variabilele continue analizele de subgrup s-au făcut cu testul ANOVA. Pentru estimarea numărului necesar de subiecți am asumat o prevalență de 30% a PsA în rândul populației cu psoriazis și am luat în calcul o populație de 360000 de pacienți cu psoriazis în România la un procent de 2% din populația generală, iar pentru un interval de confidență de 95% numărul pacienților ce au trebuit înrolați a fost de 120.

Studiul a presupus o perioadă de 16 săptămâni de kinetoterapie asistată urmată de o perioadă de încă 8 săptămâni în care subiecților

therapy programs (active group - Group A) or only standard adalimumab therapy (control group - Group B). The tools used to assess the impact on PROs were: *HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index* [19, 20], *SF-36 componenta fizica (PCS) și componenta mentala (MCS)* [21, 22], *FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* [23], *DLQI – Dermatology Life Quality Index* [24], *the Numerical Pain Intensity Scale was also used (NPRS)* [25].

The research activity took place between November 2017 and July 2019 in 3 private dermatology or rheumatology offices (in Galați, Brăila and Bucharest) and 2 gyms (in Galați and Bucharest). Subjects were assessed for eligibility for the screening visit two weeks before randomization. During the screening visit all patients were instructed to use HAQ-DI, SF-36, FACIT-F, DLQI and NPRS as well as other types of questionnaires. Prior to inclusion in the study, patients had to give their consent to enter the study.

The statistical analysis was descriptive, being expressed continuous variables such as means and medians with statistical significance estimation and two-sided 95% CIs as well as qualitative variables (either dichotomous or ordinal) expressed as proportions with a CI of 95%. For continuous variables, subgroup analyzes were performed with the ANOVA test. To estimate the required number of subjects we assumed a 30% prevalence of PsA among the population with psoriasis and we took into account a population of 360000 patients with psoriasis in Romania at a percentage of 2% of the general population, and for a range of 95% confidence the number of patients who had to be enrolled was 120.

The study took place for a 16-week period of assisted physical therapy followed by a further 8-week period in which subjects in the active Group A group were asked to continue the recommended kinetic programs individually. After randomization, the patients in one group followed a personalized kinetic program added to the background therapy, and the other group

din grupul active, Grup A, li s-a cerut să continue individual programele kinetice recomandate. După randomizare pacienții unui grup au urmat un program kinetic personalizat adăugând terapii de fond, iar celălalt grup și-a continuat terapia obișnuită. În timpul și după intervenția terapeutică a fost evaluată eficacitatea tratamentului până la săptămâna 24 a studiului (la 8 săptămâni după încheierea intervenției kinetoterapeutice asistate). În plus, intensitatea durerii a fost evaluată zilnic cu ajutorul unui jurnal pe toată perioada studiului.

## Rezultate

Pentru a obține numărul de subiecți eligibili pentru studiu, au fost evaluați 154 de pacienți. Dintre cei care nu au îndeplinit criteriile de includere, au refuzat participarea în studiu 31 de subiecți, iar 3 prezentau afecțiuni cardiovasculare grave sau instabile. Astfel, un număr de 120 de pacienți cu PsA cu vârsta peste 18 ani, au fost înrolați.

Principalele caracteristici demografice și clinice ale populației de studiu sunt sumarizate în Tabelul 1. Vârsta medie 47.3 ani, locuind predominant urban (78.8%) și având în general educație medie sau superioară (87.8% au absolvit cel puțin liceul). Procentul de pacienți angajați full-time a fost de 85.4%. Aproximativ 50% erau obezi, cu o medie IMC de 26.7. și o durată medie a PsA-ului mai mare de 3 ani. Există diferențe între pacienții cu vârsta bolii de sub 5 ani, respectiv peste 5 ani. Astfel în tabelul 1 se poate observa că tratamentul cu agenți biologici este început mai târziu la pacienții cu boală mai veche de 5 ani (46.2 ani), comparativ cu 43.2 ani la cei cu boală de mai puțin de 5 ani. De asemenea pacienții cu boală mai veche de 5 ani au un procent mai mare de hipertensiune arterială (43%) și diabet de tip I (10%), comparativ cu cei cu boala de mai puțin de 5 ani (hipertensiune arterială 21.9%; diabet tip I 4.8%).

Până la finalizarea celor 16 săptămâni de intervenție kinetoterapeutică asistată nu a fost înregistrat nici o retragere din studiu. În ceea ce privește aderența la kinetoterapie după săptămâna 16 până la săptămâna 24, aceasta nu a fost evaluată deoarece nu a făcut parte din obiectivele acestui studiu. Complanța la

continued their usual therapy. During and after the therapeutic intervention, the effectiveness of the treatment was evaluated until the 24th week of the study (8 weeks after the end of the assisted kinetotherapeutic intervention). In addition, pain intensity was assessed daily using a journal throughout the study.

## Results

To obtain the number of subjects eligible for the study, 154 patients were evaluated. Of those who did not meet the inclusion criteria, the majority refused to participate in the study (31 subjects), 3 had severe or unstable cardiovascular disease. Thus, a number of 120 PsA patients aged 18+ were enrolled in 2 centers. The main demographic and clinical characteristics of the study population are summarized in Table 1. Average age 47.3 years, living predominantly urban (78.8%) and having generally secondary or higher education (87.8% graduated at least high school). The percentage of patients with full-time jobs was 85.4%. About 50% were obese, with a mean BMI of 26.7. and an average PsA duration of more than 3 years. There are differences between patients with the age of the disease under 5 years and over 5 years. Thus in table 1 it can be seen that the treatment with biological agents was started later in patients with the disease older than 5 years (46.2 years) compared to 43.2 years in those with the disease less than 5 years. Also, patients with disease older than 5 years have a higher percentage of hypertension (43%) and type I diabetes (10%) compared to those with disease less than 5 years (21.9% hypertension; type I diabetes 4.8%).

Until the end of the 16 weeks of assisted physical therapy intervention, no withdrawal from the study was registered. Regarding adherence to physical therapy after week 16 to week 24, it was not evaluated because it was not part of the objectives of this study. Compliance with physical therapy could be the subject of further research.

Of the total population studied, a greater improvement was observed, compared to baseline in most applied PROs scales, in the



Tabel 1 Caracteristici demografice și clinice ale populației de studiu

	PsA <5 ani	PsA ≥ 5 ani	Valoare P
Vârsta, medie (SD)	47.3 (11.5)	53.3 (10.9)	0.032
Mascul sex, n (%)	23 (56.1)	29 (33.67)	0.214
Vârsta la diagnostic, ani, medie (SD)	42.1 (11.4)	39.2 (11.3)	0.04
Vârsta la care au început tratamentul biologic, ani, medie (SD)	43.2 (11.0)	46.2 (11.2)	<0.001
Durata bolii până la momentul inițierii tratamentului cu agent biologic, medie, (SD)	2.7 (1.4)	13.9 (8.3)	"1
Urban, n (%)	31 (78.0)	63 (79.7)	"1
Status profesional, angajat full-time, n (%)	35 (85.4)	79 (89.9)	0.044
Educație medie/superioară, n (%)	36 (87.8)	79 (89.9)	"1
Fumători, n (%)	12 (29.2)	25 (31.6)	0.89
<b>Tipul de PsA</b>			
Poliartrită simetrică	34 (82.9)	66 (83.5)	
Artrită predominant distală, articulațiile interfalangiene	2 (4.8)	4 (5.0)	
Oligoartrita asimetrică	4 (10.0)	9 (11.4)	
Artrită distructivă (mutilans)	0 (0)	0 (0.0)	
IMC, kg/m <sup>2</sup> , medie (SD)	26.7 (4.2)	28.2 (5.0)	0.062
Distrofie unghii, n (%)	11 (26.8)	22 (27.8)	0.278
Dactilită, n (%)	11 (26.8)	22 (27.8)	0.278
<b>Comorbiditate</b>			
Hiperuricemie, n (%)	0 (0)	3 (3.79)	0.341
Hipertensiune Arterială, n (%)	9 (21.9)	34 (43.0)	0.005
Diabetes mellitus, n (%)	2 (4.8)	8 (10.1)	0.005
Dislipidemie, n (%)	3 (7.31)	11 (13.9)	0.561
Concomitent csDMARD, n (%)	39 (95.1)	75 (94.9)	0.158
Steroizi oral, n (%)	24 (82.9)	49 (62.0)	0.641

kinetoterapie ar putea fi subiectul unei cercetări ulterioare.

Din totalul populației studiate, s-a observat o mai mare îmbunătățire, față de starea inițială în majoritatea scalelor PROs aplicate, în cadrul grupului care a beneficiat de kinetoterapie și adalimumab, atât la sfârșitul săptămânii 16 cât și la sfârșitul celor 8 săptămâni de kinetoterapie neasistată (săptămâna 24 – fig.1). S-au observat

group that received adalimumab + add-on physical therapy both at the end of week 16 and at the end of the 8 weeks of unassisted physiotherapy ( week 24 - fig.1).

Statistically significant differences (95% CI Vs group B) were observed for baseline improvements in the physical therapy group compared to the adalimumab-only group:

➤ at 24 weeks for HAQ-DI scores (fig. 1a);

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population**

	PsA < 5 years	PsA ≥ 5 years	P value
Age, mean (SD)	47.3 (11.5)	53.3 (10.9)	0.032
Male sex, n (%)	23 (56.1)	29 (33.67)	0.214
Age at the diagnosis, years, mean (SD)	42.1 (11.4)	39.2 (11.3)	0.04
Age at the time of treatment initiation with biologic agent, years, mean (SD)	43.2 (11.0)	46.2 (11.2)	<0.001
Age of disease at the initiation of biological treatment, years, mean, (SD)	2.7 (1.4)	13.9 (8.3)	"1
Urban, n (%)	31 (78.0)	63 (79.7)	"1
Professional Status, full-time job, n (%)	35 (85.4)	79 (89.9)	0.044
Secondary/higher education, n (%)	36 (87.8)	79 (89.9)	"1
Smokers, n (%)	12 (29.2)	25 (31.6)	0.89
<b>Type of PsA</b>			
Symmetrical polyarthritis	34 (82.9)	66 (83.5)	
Predominantly distal arthritis, interphalangeal joints	2 (4.8)	4 (5.0)	
Asymmetric oligoarthritis	4 (10.0)	9 (11.4)	
Destructive arthritis (mutilans)	0 (0)	0 (0.0)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	26.7 (4.2)	28.2 (5.0)	0.062
Nail dystrophy, n (%)	11 (26.8)	22 (27.8)	0.278
Dactylitis, n (%)	11 (26.8)	22 (27.8)	0.278
<b>Comorbidity</b>			
Hyperuricemie, n (%)	0 (0)	3 (3.79)	0.341
Hypertension, n (%)	9 (21.9)	34 (43.0)	0.005
Diabetes mellitus, n (%)	2 (4.8)	8 (10.1)	0.005
Dyslipidemia, n (%)	3 (7.31)	11 (13.9)	0.561
Concomitant csDMARD, n (%)	39 (95.1)	75 (94.9)	0.158
Oral steroids, n (%)	24 (82.9)	49 (62.0)	0.641

diferențe semnificative statistic (95% CI Vs grupul B) în ceea ce privesc îmbunătățirile față de starea inițială în grupul ce a beneficiat de kinetoterapie, comparativ cu grupul ce a beneficiat doar de terapie cu adalimumab:

- la 24 de săptămâni la scorurile HAQ-DI (fig. 1a);

- at 16 weeks for SF-36 PCS scores (physical component - fig.2)
- at 16 and 24 weeks for physical pain sub-scores (DLQI) 5.36 [1.40-9.33]
- at 16 and 24 weeks for sub-scores related to vitality (energy) FACIT-F 4.07 [0.67 -7.47]
- at 16 and 24 weeks for DLQI (fig.1c)

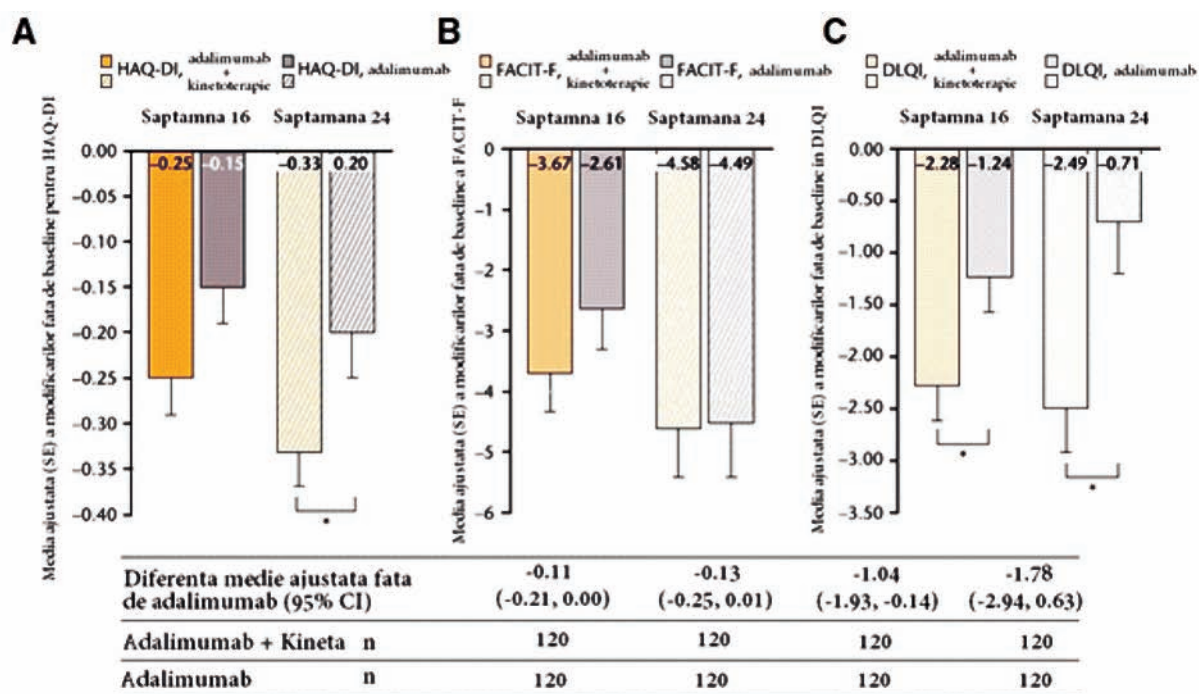


Fig.1 HAQ-DI (A), FACIT-F (B), DLQI (C) modificare fata de baseline (saptamanile 16 si 24). \*Diferenta semnificativ statistica. CI interval de confidenta, DLQI Dermatology Life Quality Index, FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SE eroare standard

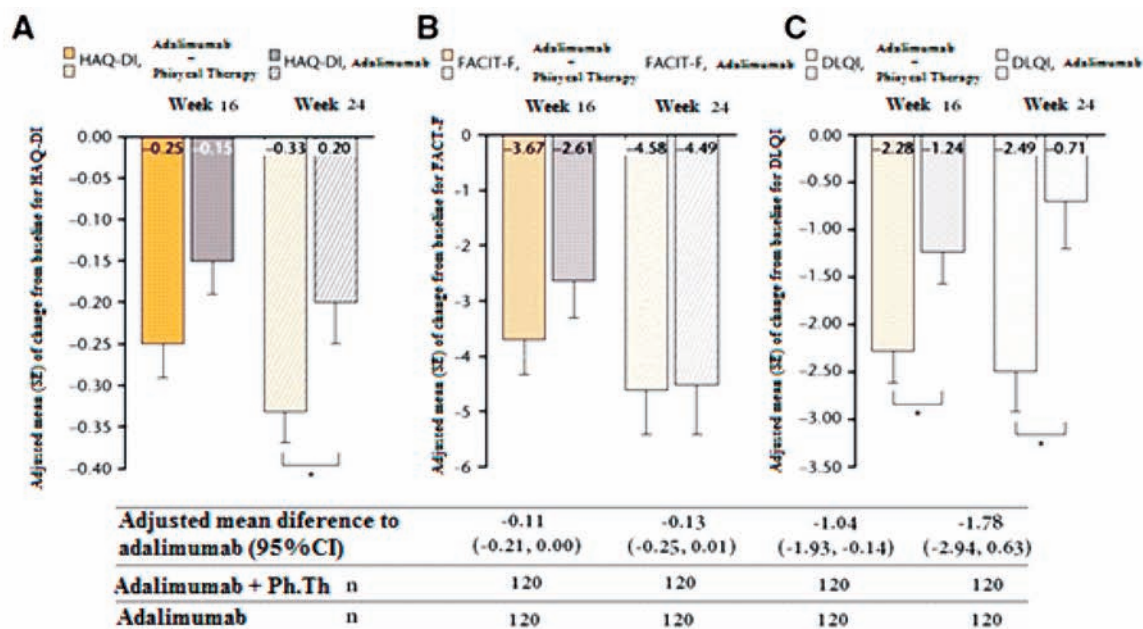


Fig.1 HAQ-DI (A), FACIT-F (B), DLQI (C) baseline charge (week 16&24). \*Statistical significant difference, CI confidence interval, DLQI Dermatology Life Quality Index, FACIT-F functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SE standard error

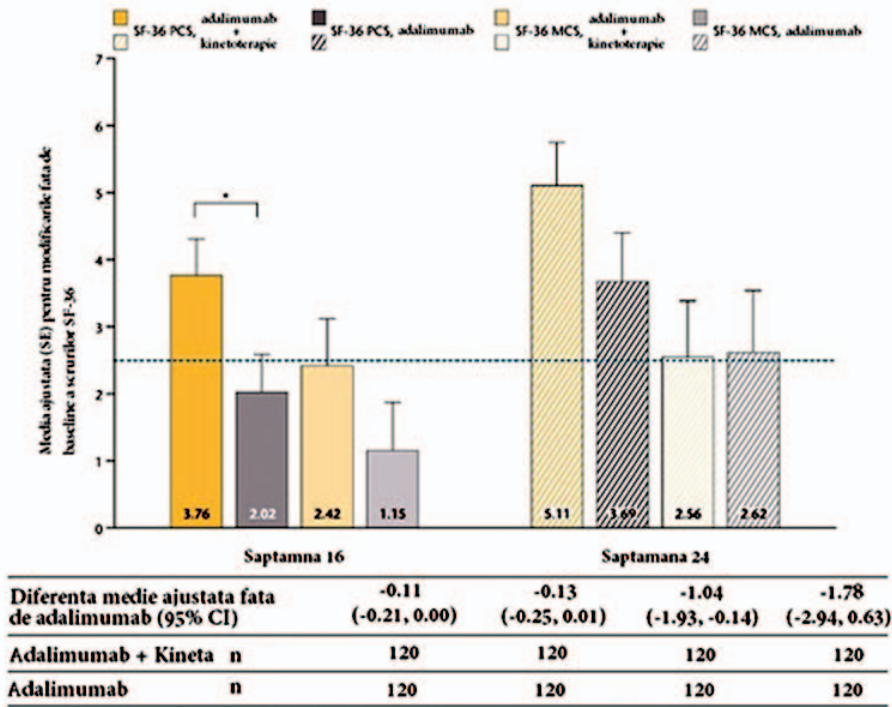


Fig.2 SF-36 PCS si MCS modificare fata de baseline (saptamanile 16 si 24). \*Diferenta semnificativ statistica. Linia punctata reprezinta MCID mai mare de 2.5. CI interval de confidenta, MCID diferenta minima clinic semnificativa, MCS componenta mentala, PCS componenta fizica

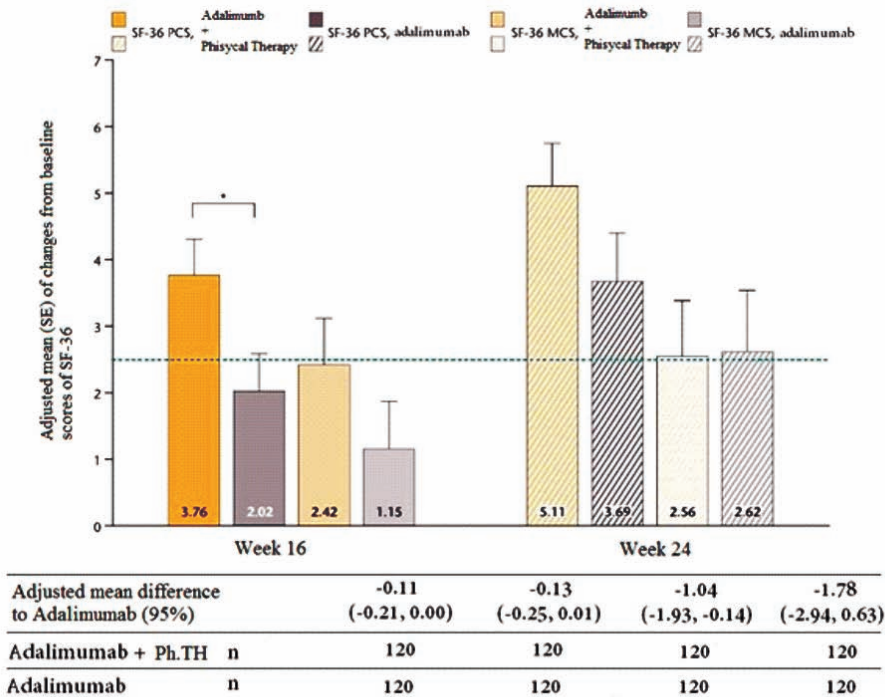


Fig. 2 PCS and MCS changes from baseline (week 16 and 24). \* Significant Statistical Difference. Dotted line represents the MCID bigger than 2.5. CI confidence interval, MCID minimal clinical significant difference, MCS mental component, PCS physycal component

- la 16 săptămâni la scorurile SF-36 PCS (componenta fizică – fig.2)
- la 16 și 24 săptămâni la sub-scorurile pentru durerea fizică (DLQI) 5.36 [1.40-9.33]
- la 16 și 24 săptămâni la sub-scorurile legate de vitalitate (energie) FACIT-F 4.07 [0.67 - 7.47]
- la 16 și 24 săptămâni pentru DLQI (fig.1c)

Modificările față de starea inițială a scorurilor SF-36 componenta mentală (MCS) nu au arătat diferențe semnificative statistic, însă au fost numeric mai mari față de grupul de control la săptămâna 16:

- media ajustată față de baseline (SE) 2.42 [0.70] vs 1.15 [0.73]
- diferența mediei ajustate (CI 95%) 1.28 [-0.58 la 3.13],  $P \geq 0.05$ , dar nu au fost diferențe relevante la săptămâna [24].

Analizând îmbunătățirile față de starea inițială la toate PROs, în funcție de nivelul proteinei C-reactive (CRP), s-a observat un trend pozitiv al Grupului A versus Grupul B. În cazul tuturor scalelor (PROs), îmbunătățirile față de starea inițială la săptămâna 16, cu toate că nu au atins semnificație statistică, au fost numeric mai mari în cazul pacienților cu nivel inițial CRP mai mare de limita superioară a normalului (ULN) versus CRP mai mic ULN în ambele grupuri studiate (Grup A, Grup B). În subpopulația CRP > ULN îmbunătățirile raportate în Grupul A versus Grup B au fost semnificativ mai mari pentru scalele HAQ-DI, SF-36 PCS, MCS, FACIT-F și DLQI (fig.3). În cazul tuturor sub-scalelor SF-36, cu excepția sănătății mentale (MH), au fost raportate îmbunătățiri mai mari la săptămâna 16 pentru Grupul A versus Grupul B în cazul pacienților cu CRP > ULN (fig. 3). Îmbunătățiri semnificative (diferența ajustată medie [95% CI]) în cazul scalelor DLQI (> 2.32 [ $> 3.80$  la  $> 0.83$ ]; II.6.6) și SF-36 PF (8.57 [2.15 la 14.99]) și BP (6.62 [0.15 și 13.09]) (Fig. A) au fost raportate în cazul subpopulației CRP > ULN Grup A versus Grup B la săptămâna 24.

## Discuții

Aceste rezultate au demonstrat că intervenția kinetoterapeutică individualizată a îmbunătățit în general calitatea vieții (PROs) pacienților cu PsA, în special a celor cu CRP inițial > ULN.

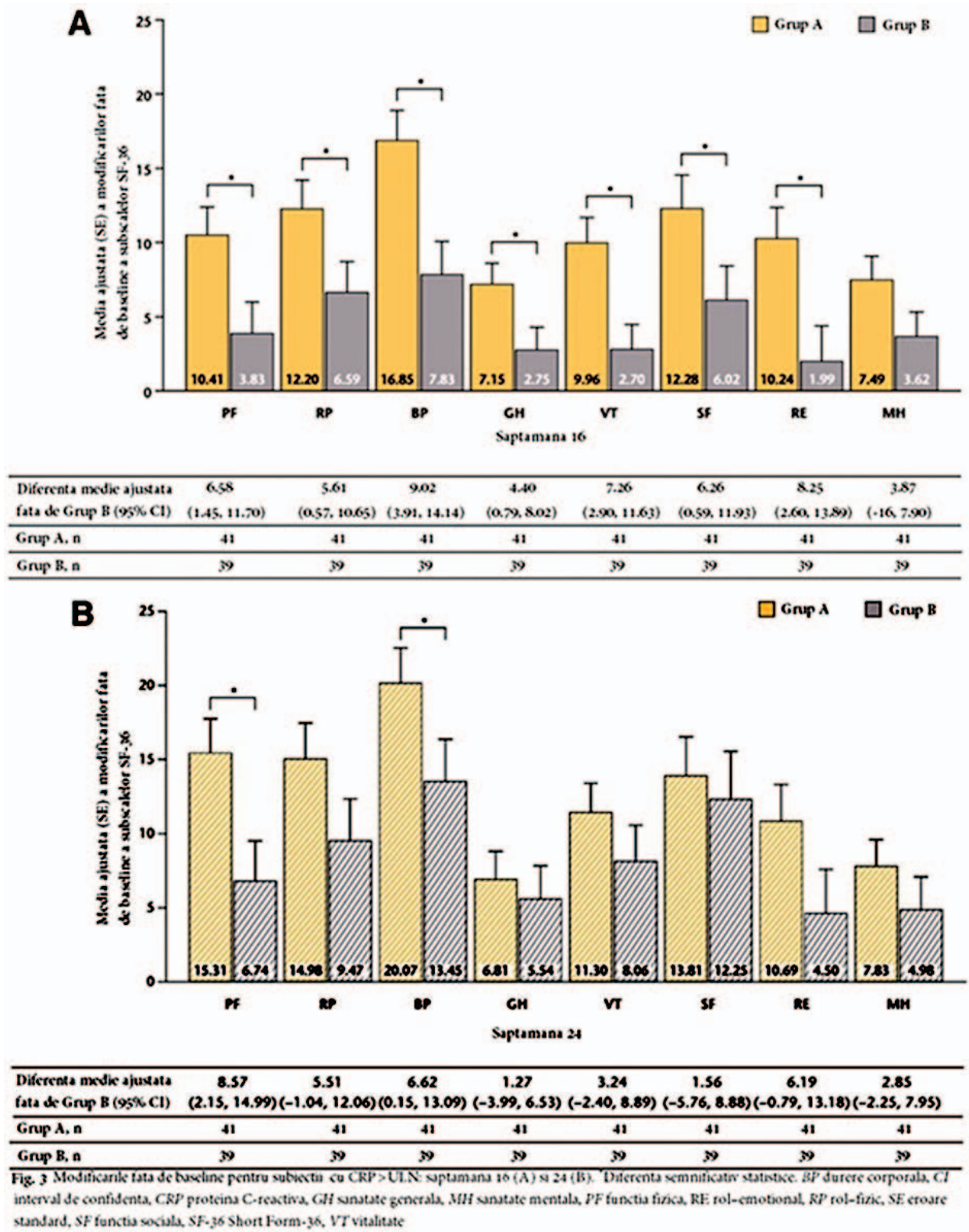
Baseline changes in SF-36 mental component (MCS) scores did not show statistically significant differences but were numerically larger than the control group at week 16:

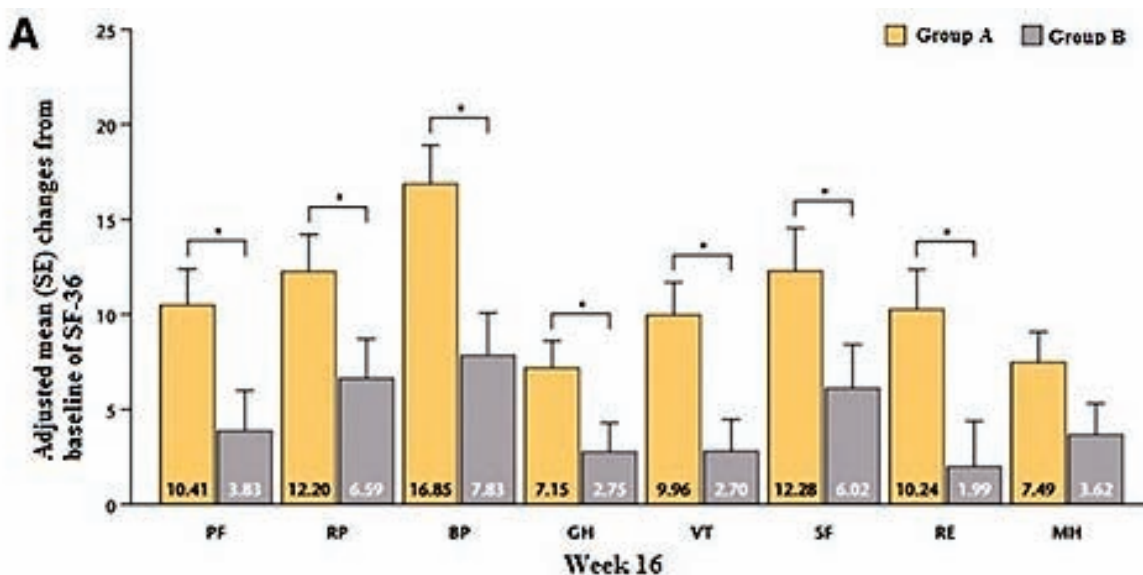
- Baseline-adjusted mean (SE) 2.42 [0.70] vs 1.15 [0.73]
- adjusted mean difference (95% CI) 1.28 [-0.58 to 3.13],  $P \geq 0.05$ , but there were no relevant differences at week [24].

Analyzing baseline improvements in all PROs by C-reactive protein (CRP) level, a positive trend of Group A versus Group B was observed. For all scales (PROs), baseline improvements at week 16, although not reached statistical significance, were numerically higher in patients with baseline CRP above the upper limit of normal (ULN) versus lower CRP ULN in both groups studied (Group A, Group B) In the CRP subpopulation > ULN improvements reported in Group A versus Group B were significantly higher for the HAQ-DI, SF-36 PCS, MCS, FACIT-F and DLQI scales (fig.3). For all SF-36 sub-scales except mental health (MH), greater improvements were reported at week 16 for Group A versus Group B in patients with CRP > ULN (Fig. 3). Significant improvements (mean adjusted difference [95% CI]) for DLQI scales (-2.32 [-3.80 to -0.83]; II.6.6) and SF-36 PF (8.57 [2.15 to 14.99]) and BP (6.62 [0.15] and 13.09]) (Fig. 3A) were reported for CRP > ULN Group A versus Group B subpopulation at week 24.

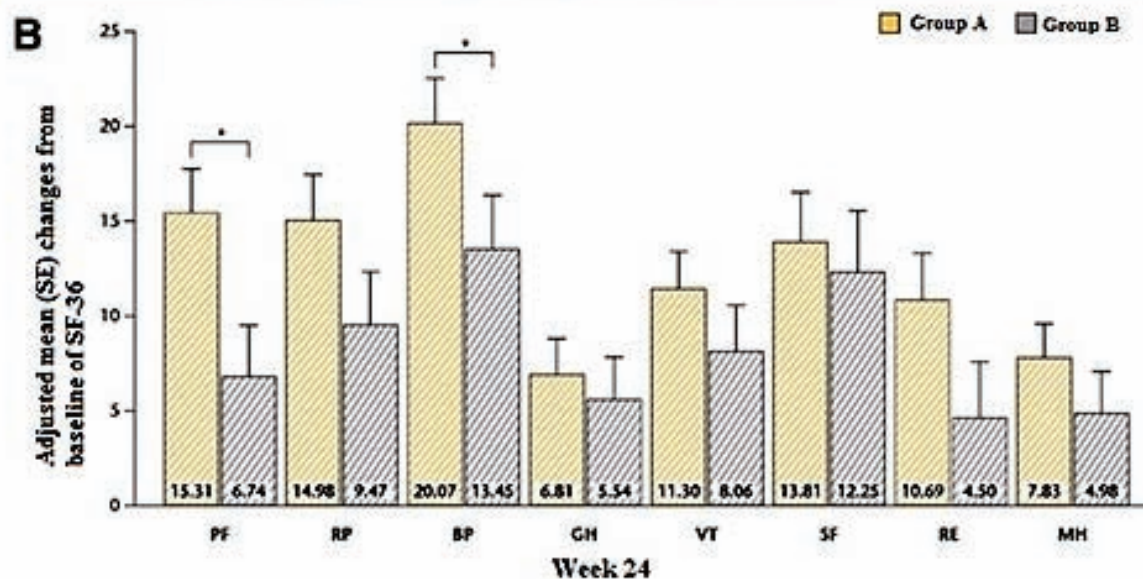
## Discussions

These results demonstrated that individualized physical therapy intervention generally improved the quality of life (PROs) of patients with PsA, especially those with initial CRP > ULN at baseline. In addition to the analysis of the general population, the effect on quality of life (PROs) was also analyzed according to the CRP level, the CRP level being identified as a negative prognostic factor [26]. A statistically not significant trend of improvement in PROs was observed in patients with elevated CRP at





Adjusted mean difference to Group B	6.58	5.61	9.02	4.40	7.26	6.26	8.25	3.87
	(1.45, 11.70)	(0.57, 10.65)	(3.91, 14.14)	(0.79, 8.02)	(2.90, 11.63)	(0.59, 11.93)	(2.60, 13.89)	(-16, 7.90)
Group A, n	41	41	41	41	41	41	41	41
Group B, n	39	39	39	39	39	39	39	39



Adjusted mean difference to Group B	8.57	5.51	6.62	1.27	3.24	1.56	6.19	2.85
	(2.15, 14.99)	(-1.04, 12.06)	(0.15, 13.09)	(-3.99, 6.53)	(-2.40, 8.89)	(-5.76, 8.88)	(-0.79, 13.18)	(-2.25, 7.95)
Group A, n	41	41	41	41	41	41	41	41
Group B, n	39	39	39	39	39	39	39	39

Fig. 3 Changes from baseline for subjects with CRP<sub>≥</sub>ULN: week 16 (A) and 24 (B). \*statistically significant difference, BP body pain, CI confidence interval, CRP c-reactive protein, GH general health, MH mental health, PH physical function, RE emotional role, SE standard error, SF social function, SF-36 Short-Form-36, VT vitality

Suplimentar analizei populației generale, efectul asupra calității vieții (PROs) a fost analizat și în funcție de nivelul CRP, nivelul CRP fiind identificat ca fiind un factor de prognostic negativ [26]. A fost observat un trend nesemnificativ statistic a îmbunătățirii PROs în cazul pacienților cu CRP crescut inițial, indiferent de grup la sfârșitul săptămânii 16. Cu toate acestea, printre pacienții cu CRP inițial crescut, cei care au practicat kinetoterapie au raportat îmbunătățiri mai mari comparativ cu cei din Grupul B. Aceste rezultate sugerează că nivelul CRP trebuie luat în considerație când se evaluează indicația de kinetoterapie. Acest lucru poate fi explicat și prin efectul antiinflamator al activității fizice pe termen lung.

Analizând literatura de specialitate am constatat că studiile cross-sectionale au demonstrat o relație inversă între activitatea fizică regulată și concentrația serică a markerilor inflamatori [27, 35]. Într-unul din primele studii pe această temă [27], nivelurile inițiale de CRP la sportivi - 356 bărbați și 103 femei au fost comparate cu cele de la 45 de subiecți de sex masculin și 40 de femei. Interesant este că, în rândul sportivilor, efectele antrenamentelor asupra CRP au variat în funcție de tipul de exercițiu, iar valorile au fost semnificativ mai mici decât subiecții de control la înotători (-80% pentru bărbați și -72% pentru femei,  $p < 0,001$  pentru ambele) și canotaj (-48%,  $p < 0,01$  la bărbați și -28%, dar nesemnificative la femei), în timp ce la jucătorii de fotbal, CRP nu s-a diferențiat semnificativ de subiecții de control. Efectele diferitelor forme de exercițiu asupra markerilor inflamatori au fost, de asemenea, examinate pe 4.072 de participanți în Studiul Național de Examinare a Sănătății și Nutriției (NHANES) III [28] care a arătat că cei care practicau jogging-ul (proportia [OR] = 0,33) și dansatorii aerobici (OR = 0,31) au prezentat un nivel semnificativ mai mic al CRP în comparație cu cicliștii (OR = 1,30), înotătorii (OR = 0,62) și halterofilii (OR = 0,83). Cantitatea de activitate fizică în timpul liber a fost, de asemenea, invers asociată cu nivelurile de CRP ( $p < 0,001$ ) la 13.748 adulți din NHANES III [29]. În mod similar, dintre 1.732 de bărbați și 1.101 de femei din studiul PRINCE [30], activitatea aerobică intensă a fost asociată cu valori mai mici ale CRP la bărbați ( $p = 0.007$ ), dar nu și la femei ( $p = 0,38$ ). Motivul acestei

baseline regardless of group at the end of week 16. However, among patients with elevated CRP, those who underwent physical therapy reported greater improvements compared to those in Group B. These results suggest that the CRP level should be taken under consideration when assessing the indication for physical therapy. This can also be explained above by the long-term anti-inflammatory effect of physical activity.

Analyzing the literature, we found that cross-sectional studies have shown an inverse relationship between regular physical activity and serum concentration of inflammatory markers [27, 35]. In one of the first studies on this topic [27], the initial levels of CRP in athletes - 356 men and 103 women were compared with those of 45 male and 40 female subjects. Interestingly, among athletes, the effects of training on CRP varied by type of exercise, and values were significantly lower than control subjects in swimmers (-80% for men and -72% for women,  $p < 0.001$  for both) and rowing (-48%,  $p < 0.01$  in men and -28%, but not significant in women), while in football players, CRP did not differ significantly from control subjects. The effects of different forms of exercise on inflammatory markers were also examined on 4,072 participants in the National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) III28 which showed that those who practiced jogging (ratio [OR] = 0,33) and aerobic dancers (OR = 0.31) showed a significantly lower level of CRP compared to cyclists (OR = 1.30), swimmers (OR = 0.62) and weightlifters (OR = 0.83). The amount of physical activity in leisure time was also inversely associated with CRP levels ( $p < 0.001$ ) in 13,748 adults in NHANES III [29]. Similarly, between 1,732 men and 1,101 women in the PRINCE [30] study, intense aerobic activity was associated with lower CRP values in men ( $p = 0.007$ ), but not in women ( $p = 0.38$ ). The reason for this gender discrepancy is not clear, but it may be related to low physical activity in women. Physical activity can also reduce inflammation by improving endothelial function. Physical training reduces peripheral inflammatory markers associated with endothelial dysfunction, such as



discrepanțe legate de sex nu este clar, dar poate fi legat de o activitate fizică mai scăzută la femei. Activitatea fizică poate reduce, de asemenea, inflamația prin îmbunătățirea funcției endoteliale. Antrenamentul fizic reduce markerii inflamatori periferici asociați cu disfuncția endotelială, cum ar fi moleculele de adeziune intracelulare și vasculare solubile [36]. Deși exercițiul fizic crește acut metabolismul oxidativ și, prin urmare, induce stresul oxidativ, există dovezi că activitatea fizică pe termen lung crește apărarea antioxidantă prin creșterea concentrației enzimelor antioxidante [37].

Scăderea scorurilor PROs în domeniul **oboselii fizice**, demonstrat în această cercetare, au fost demonstrate de numeroase studii care au evaluat efectul diferitelor tipuri de activitate fizică asupra oboselii în variate afecțiuni cronice. Este cunoscut faptul că după o perioadă de antrenament devine mai ușor și pot fi tolerate mai ușor exercițiile fizice. Acest efect de antrenament rezultă din modificări fizice și chimice care apar în timpul contracțiilor musculare și implică o creștere a volumului maxim de oxigen tisular, datorită creșterii debitului cardiac și prin utilizarea mai eficientă a oxigenului prin contracția celulelor musculare [38]. S-au efectuat cercetări cu privire la impactul exercițiilor fizice asupra oboselii legate de diferite afecțiuni cronice. Unele dintre regimurile de exercițiu fizic au fost studiate în laborator, în timp ce altele la domiciliu. Toate studiile au demonstrat că exercițiile fizice reduc semnificativ oboseala la pacienții cu afecțiuni cronice. Oboseala este recunoscută ca fiind în corelație semnificativă cu nivelul de dizabilitate funcțională [39]. Mai mult, cercetările indică o relație inversă între nivelurile de activitate fizică și oboseală [40, 42]. Deși mecanismul modului în care exercițiul reduce oboseala și crește nivelul energetic rămâne neclar, cercetările arată că exercițiile fizice, în special exercițiile aerobe, pot fi benefice în ameliorarea oboselii și a nivelului energetic. Au fost propuse două ipoteze:

- efectul exercițiului aerob este de a crește debitul cardiac și astfel perfuzia cu oxigen, atât timp cât individul menține nivelul de activitate fizică cotidiană [43];
- exercițiul induce un nivel crescut de beta-endorfine și efectul lor euforic determină

soluble intracellular and vascular adhesion molecules [36]. Although exercise acutely increases oxidative metabolism and therefore induces oxidative stress, there is evidence that long-term physical activity increases antioxidant defense by increasing the concentration of antioxidant enzymes [37]. The decrease in PRO scores in the field of physical fatigue, demonstrated in this research, have been demonstrated by numerous studies that have evaluated the effect of different types of physical activity on fatigue in various chronic diseases. It is known that after a period of training it becomes easier and exercise can be tolerated more easily. This training effect results from physical and chemical changes that occur during muscle contractions and involves an increase in the maximum volume of tissue oxygen due to increased cardiac output and more efficient use of oxygen by contraction of muscle cells [38]. Research has been conducted on the impact of exercise on fatigue related to various chronic conditions. Some of the exercise regimens were studied in the laboratory, while others at home. All studies have shown that exercise significantly reduces fatigue in patients with chronic conditions. Fatigue is recognized as being in a significant correlation with the level of functional disability [39]. Moreover, research indicates an inverse relationship between levels of physical activity and fatigue [40-42]. Although the mechanism of how exercise reduces fatigue and increases energy levels remains unclear, research shows that exercise, especially aerobic exercise, can be beneficial in relieving fatigue and energy levels. Two hypotheses have been proposed:

- The effect of aerobic exercise is to increase cardiac output and thus oxygen infusion, as long as the individual maintains the level of daily physical activity [43].
- Exercise induces an increased level of beta-endorphins and their euphoric effect determines the perception that the person is less tired [44].

In addition to the muscle deconditioning related to the disease and the types of treatment, fatigue is aggravated by prolonged inactivity,

percepția că persoana este mai puțin oboșită [44].

În plus, față de deconținerea musculară legată de boală și de tipurile tratament, oboseala este agravată și de inactivitatea prelungită, contribuind la catabolismul muscular. Drept urmare, pacienții au nevoie de un grad mai mare de efort pentru a desfășura activități cotidiene (oboseală). O consecință a acestui fapt este o persistentă și auto-perpetuantă diminuare a activităților cotidiene cauzată de fatigabilitate [45, 46]. Exercițiile aerobe pot reduce oboseala și pot îmbunătăți funcția fizică prin ruperea ciclului lipsei de activitate fizică, a funcțiilor afectate și a fatigabilității.

Deși PsA este uneori considerată o boală benignă, semnele și simptomele pacienților cu PsA sunt foarte variabile, deoarece boala poate include, de exemplu, o afectare limitată a pielii sau destul de severă și o implicare articulară limitată sau destul de severă. Aceste implicații variate modifică QoL-ul pacienților. Studii recente au indicat că QoL este modificat în PsA la niveluri similare ca în alte boli cronice, inclusiv RA... Un aspect important este că end-point-urile utilizate în studiile PsA pentru a evalua QoL nu reflectă întotdeauna opiniile și percepțiile pacienților despre impactul dizabilității. În prezent, în literatura de specialitate PSA, lipsesc studiile calitative care ar putea oferi posibilitatea de a explora în detaliu perspectiva pacienților. Ar fi de interes deosebit să se utilizeze metodologia calitativă pentru a aprofunda cunoștințele despre impactul PsA asupra domeniilor care nu sunt atât de bine studiate, dar care sunt de o importanță ridicată pentru pacienții cu PsA, de exemplu participarea socială, relații familiale și intime, muncă, probleme emoționale, oboseală sau confruntare.

O serie de limitări ale studiului ar trebui luate în considerare. În primul rând, comparațiile subpopulațiilor și constatarea scorurilor  $\geq$  valorile MCID și  $\geq$  Normele SUA 1999 au fost de natură post-hoc. În al doilea rând, datorită designului particular al studiului, beneficiile terapeutice au fost evidente la săptămâna 16. Ca atare, analizele din săptămâna 24 au fost limitate de inconstanța subiecților de a urma programul kinetoterapeutic, ceea ce sugerează că intervenția kinetoterapeutică trebuie făcută într-un cadru organizat. În sfârșit, anumite PROs se pot îmbunătăți mai puțin rapid în timp și, astfel,

contribuind la catabolismul muscular. Ca rezultat, pacienții au nevoie de un grad mai mare de efort pentru a desfășura activități cotidiene (oboseală). O consecință a acestui fapt este o persistentă și auto-perpetuantă diminuare a activităților cotidiene cauzată de fatigabilitate [45, 46]. Exercițiile aerobe pot reduce oboseala și pot îmbunătăți funcția fizică prin ruperea ciclului lipsei de activitate fizică, a funcțiilor afectate și a fatigabilității.

Deși PsA este uneori considerată o boală benignă, semnele și simptomele pacienților cu PsA sunt foarte variabile, deoarece boala poate include, de exemplu, o afectare limitată a pielii sau destul de severă și o implicare articulară limitată sau destul de severă. Aceste implicații variate modifică QoL-ul pacienților. Studii recente au indicat că QoL este modificat în PsA la niveluri similare ca în alte boli cronice, inclusiv RA. Un aspect important este că end-point-urile utilizate în studiile PsA pentru a evalua QoL nu reflectă întotdeauna opiniile și percepțiile pacienților despre impactul dizabilității. În prezent, în literatura de specialitate PSA, lipsesc studiile calitative care ar putea oferi posibilitatea de a explora în detaliu perspectiva pacienților. Ar fi de interes deosebit să se utilizeze metodologia calitativă pentru a aprofunda cunoștințele despre impactul PsA asupra domeniilor care nu sunt atât de bine studiate, dar care sunt de o importanță ridicată pentru pacienții cu PsA, de exemplu participarea socială, relații familiale și intime, muncă, probleme emoționale, oboseală sau confruntare.

A number of limitations of the study should be considered. First, subpopulation comparisons and finding of scores  $\geq$  MCID values and  $\geq$  1999 US Standards were post-hoc in nature. Second, due to the particular design of the study, the therapeutic benefits were evident at week 16. As such, the analyzes at week 24 were limited by the inconsistency of the subjects following the kinetotherapeutic program, suggesting that the kinetotherapeutic intervention should be done in a organized framework. Finally, certain PROs may improve less rapidly over time, and thus week 16 may not have allowed maximum effects of physical therapy.

săptămâna 16 poate să nu fi permis efecte maxime ale kinetoterapiei.

## Concluzii

Kinetoterapia individualizată adăugată terapiei cu adalimumab îmbunătățește calitatea vieții după 16 săptămâni la pacienții cu PsA, cu câteva efecte susținute și după 24 de săptămâni (8 săptămâni de kinetoterapie efectuată individual).

Atât efectul exercițiului aerobic asupra concentrației CRP, combinat cu efectul decontracturant al stretching-ului asociat cu o creștere a capacității de efort cardio-respirator (fitness), pot explica rezultatele acestei cercetări asupra

## Conclusions

Individualized physical therapy added to adalimumab therapy improves quality of life after 16 weeks in patients with PsA with several sustained effects and after 24 weeks (8 weeks of individual physiotherapy).

Both the effect of aerobic exercise on CRP concentration, combined with the decontracting effect of stretching technics associated with an increase in cardio-respiratory effort capacity (fitness), can explain the results of this research on PRO indicators.

## Bibliografie/Bibliography

- Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, Section 2. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851–864.
- McHugh N, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A 5-year prospective study. *Rheumatology* 2003;42:778–783
- Remicade (infliximab), package insert. Malvern, Pa.: Centocor OrthoBiotech, Inc.; 2008
- Kavanaugh A, Fransen J. Defining remission in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl 43):S83–S87
- Husted JA, Tom BD, Farewell VT, et al. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? *Arthritis Rheum* 2007;56(3):840–849
- Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: A comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:25
- Ritchlin C. Psoriatic disease – from skin to bone. *Natl Clin Pract Rheumatol* 2007;3(12):698–706.
- Schatteman L, Mielants H, Veys EM. Gut inflammation in psoriatic arthritis: A prospective ileocolonoscopy study. *J Rheumatol* 1995;22:680–683
- Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, Wordsworth P. Gastrointestinal disease and psoriatic arthritis. *J Rheum* 2004;31(7):1469.
- WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: rational and current status. *Int J Mental Health*. ;23:24–56
- World Health Organization. International Classification Of Functioning, disability and health (ICF) [Internet]; [cited 2017 Dec 2]. Available from:
- Borman P, Toy GG, Babaoglu S, et al. A comparative evaluation of quality of life and life satisfaction in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26(3):330–334
- Mease PJ. Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: Lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(4):320–335
- Callis DK, Wong B, Horn EJ, Krueger GG. Psoriatic arthritis is a strong predictor of sleep interference in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):604–608
- Williams JP, Meyers JA. Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I.D.s): The economic and clinical costs. *Am J Manag Care* 2002;8:S664–S681
- Brodzky V, Balint P, Geher P, et al. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. *Rheumatol Int* 2009;30(2):199–205
- Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9):1175–1183.
- Wang, Shu-Hui et al. Increased risk for incident thyroid diseases in people with psoriatic disease: A cohort study, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 80, Issue 4, 1006 – 1012, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.049>
- Colberg SR(1) et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Physician Association: joint position statement. 2010 Dec;33(12):e147-67. doi: 10.2337/dc10-9990.

20. Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(4):439–43
21. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20
22. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(3):511–7
23. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S64–85
24. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
25. Langley GB, Sheppard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int* 1985;5:145–8
26. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79
27. Sluka KA, O'Donnell JM, Danielson J, Rasmussen LA. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol* 2013;114:725–733. [PubMed: 23271699]
28. Stifani N. Motor neurons and the generation of spinal motor neuron diversity. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:293. Published 2014 Oct 9. doi:10.3389/fncel.2014.00293
29. Besier TF, Lloyd DG, Cochrane JL, et al: External loading of the knee joint during running and cutting maneuvers. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:1168–1175.
30. Hall CM, Brody LT. *Therapeutic exercise: moving toward function*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005
31. Patrick G De Deyne, Application of Passive Stretch and Its Implications for Muscle Fibers, *Physical Therapy*, Volume 81, Issue 2, 1 February 2001, Pages 819–827, <https://doi.org/10.1093/ptj/81.2.819>
32. Dufaux B, Order U, Geyer H, Hollmann W. C-reactive protein serum concentrations in well-trained athletes. *Int J Sports Med* 1984;5: 102– 6.
33. King DE, Carek P, Mainous AG III, Pearson WS. Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:575– 81.
34. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;13:561– 8.
35. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004;93:221–5.
36. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004;109:2181–5.
37. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr., Karter AJ, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998;279:669 –74.
38. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:987–97.
39. Dimeo, F., Rumberger, B.G., and Keul, J. (1998) Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 30, 4758.
40. Brull DJ, Serrano N, Zito F, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:2063–9
41. Morris, R.W. (1975) The physiology of exercise and its clinical implications in coronary heartdisease. *South African Medical Journal*~ 14(June), 999-1004.
42. Astrand, P.O. (1973) Physiology of exercise and physical conditioning in normals. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 103(2), 41-5.
43. Shern-Brewer R, Santanam N, Wetzstein C, White-Welkley J, Parthasarathy S. Exercise and cardiovascular disease: a new perspective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1181–7.

44. Porock, D. (2001) Fatigue. In: Palliative Care Nursing: a Guide to Practice, 2<sup>nd</sup> edn (ed. S. Aranda and M. O'Connor) AUSMED Publications, Melbourne, pp. 137-52.
45. McMurdo, M.T. and Bwnett, L. (1992) Randomized controlled trial of exercise in the elderly. *Gerontology*, 38, 292-8.
46. Porock, D., Kristjanson, L., Tinnelly, K., and Blight, J. (2000) The effect of exercise on fatigue in patients with advanced cancer: a pilot study. *Journal of Palliative Care*, 16(3), 30-6.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Virgil Pătrașcu  
Departamentul de Dermatologie  
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova  
Strada Petru Rares, nr. 2-4, 200345, Craiova, România  
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

*Correspondance address:* Virgil Pătrașcu  
Department of Dermatology  
University of Medicine and Pharmacy of Craiova  
Petru Rares Street, no 2-4, 200345, Craiova, Romania  
e-mail:vm.patrascu@gmail.com