

# TERAPIE CLASICĂ MODIFICATOARE A BOLII DE BAZĂ SAU TERAPIE BIOLOGICĂ ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ?

*Conventional disease modifying anti-rheumatic drugs or biological therapy in rheumatoid arthritis?*

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela Baltă<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. Dumitru Matei<sup>1,3</sup>,

Asist. Univ. Dr. Mihaela Milicescu<sup>1,4</sup>, Conf. Dr. Mihai Bojincă<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Policlinica Vitan, București

<sup>3</sup>Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu”, București

<sup>4</sup>Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „I. Cantacuzino”, București

## REZUMAT

**Obiective.** Scopul acestui studiu este evaluarea unui lot de pacienți cu poliartrită reumatoidă în funcție de tratamentul primit, terapie remisivă clasică sau terapie biologică.

**Material și metodă.** Am realizat un studiu retrospectiv pe un lot de 214 pacienți diagnosticați cu poliartrită reumatoidă, internați în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino”, București. 92 dintre ei primeau terapie biologică (etanercept, infliximab, adalimumab sau rituximab) alături de remisie clasică (methotrexate, leflunomid, sulfasalazină), iar 122 primeau doar tratament de fond clasic. Am urmărit influența acestor terapii asupra evoluției bolii, dar și corelat cu alte riscuri pe care le prezintă pacienții cu poliartrită reumatoidă (risc cardiovascular, osteoporoză, intervenții chirurgicale articulare, neoplazii).

**Rezultate.** În lotul studiat au predominat formele seropozitive de boală (72%), stadiile 2 și 3, vârsta medie fiind de 59,29±11,52 ani. Manifestările sistemice au fost prezente la pacienții aflați în terapie biologică, cu forme seropozitive, evoluție mai agresivă și un IMC mai scăzut. Femeile au prezentat mai frecvent boală cardiacă ischemică, dislipidemie și valori mai crescute ale colesterolului, însumând astfel multipli factori de risc cardiovascular și patologie cardiovasculară asociată. Pacienții tratați cu agenți biologici au prezentat în procent semnificativ scăzut accidente vasculare cerebrale, valori ușor mai scăzute ale colesterolului, date ce concordă cu literatura de specialitate. Tratamentul cu statine a fost utilizat mai frecvent în cazul acestora. Deși nesemnificativ statistic, cele mai scăzute valori ale colesterolului s-au înregistrat la pacienții tratați cu etanercept. Fumătorii au prezentat un răspuns mai slab la terapia biologică față de nefumători. Osteoporoza a fost mai frecventă în lotul pacienților tratați cu remisie clasice, la cei cu activitate crescută a bolii măsurată prin scorul DAS 28 și cu markeri de inflamație crescuți. DAS 28 a fost mai scăzut la pacienții cu tratament biologic (infliximab, adalimumab, rituximab) și la cei aflați în stadiul 3 de boală, probabil din cauza tratamentului mai agresiv pe care îl primesc aceștia.

**Concluzii.** Terapia biologică a influențat pozitiv evoluția bolii, pacienții înregistrând valori mai scăzute ale markerilor de inflamație și activității bolii măsurate prin scorul DAS 28 față de cei tratați cu remisie clasice. Nivelul de colesterol a fost mai scăzut în lotul cu terapie biologică, tratamentul cu statine efectuat mai frecvent, accidentele vasculare au fost mai reduse ca incidență. De asemenea, osteoporoza a fost mai puțin frecventă în lotul tratat cu remisie biologice. Agenții biologici nu au influențat numărul de infecții cu virusuri hepatice, dar au determinat în unele cazuri reactivarea unor focare sau infecții cu BK. Neoplaziile nu au fost semnificativ crescute în lotul cu terapie biologică. Rămân încă de studiat efecte adverse ale terapiei biologice, dar efectul benefic asupra evoluției bolii și a altor riscuri asociate bolii este cert.

**Cuvinte cheie:** poliartrită reumatoidă, terapie remisivă clasică, remisie biologice

## ABSTRACT

**Objectives.** The purpose of this study is the evaluation of a group of patients suffering from rheumatoid arthritis depending on the administered treatment, classical remissive therapy or biological therapy.

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela Baltă, Policlinica Vitan, Calea Dudești nr.104-122, sector 3, București

E-mail: cbalta.dana@gmail.com

**Materials and methods.** We have performed a retrospective study on a group of 214 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, admitted in the Internal Medicine and Rheumatology Clinic of „Dr. I. Cantacuzino“ Clinical Hospital Bucharest, 92 of whom were being administered biological therapy (etanercept, infliximab, adalimumab or rituximab) along with classical remissive therapies (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine), and 122 of whom were only being administered classical treatment. We have studied and supervised the influence of these therapies on disease evolution, together with paying attention to several other health risks present in rheumatoid arthritis patients (cardiovascular risk, osteoporosis, joint replacement surgery, neoplasms).

**Results.** In the studied group, the seropositive disease forms predominated (72%), in stages 2 and 3, the average patient age being  $59.29 \pm 11.52$  years. Systemic manifestations were present in patients who underwent biological therapy, presented seropositive disease forms, as well as a more aggressive evolution and a more decreased BMI. Female patients more frequently presented ischemic heart disease, dyslipidemia and increased cholesterol levels, thus comprising multiple cardiovascular risk factors as well as associated cardiovascular pathology. Patients treated with biological therapy have presented a significantly lower incidence of ischemic stroke as well as slightly decreased cholesterol levels, data which correlate with specialty literature. Treatment using statins was more frequently used in these cases. Although statistically insignificant, the most decreased cholesterol levels were recorded in patients treated with etanercept. Smokers presented a weaker response to biological therapy as compared to non-smokers. Osteoporosis was more frequent in the group of patients treated with classical remissive therapy as well as in those with an increased disease activity, evaluated through the DAS 28 score and increased inflammation markers. DAS 28 was decreased in patients treated with biological treatment (infliximab, adalimumab, rituximab), and those in the third stage of disease, probably because of the more aggressive treatment administered in these situations.

**Conclusions.** Biological therapy has positively influenced disease evolution, patients presenting decreased values for inflammation markers as well as disease activity, evaluated using the DAS 28 score, in comparison with patients treated with classical remissive therapy. Cholesterol levels were lower in the group treated with biological therapy, as patients underwent statin treatment more frequently, thus presenting a reduced incidence of stroke. Moreover, osteoporosis was less frequent in the group treated with biological agents. These biological therapies did not influence the number of viral hepatitis infections, but in some cases have determined the reactivation of a series of tuberculosis infections. Neoplasms have not presented a significantly increased incidence in the group treated with biological therapy. Adverse effects of biological treatment will be further studied, but the beneficial effect on disease evolution as well as other disease-associated risks is certain.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, classical remissive therapy (SMARD), biological remissive therapy (DMARD)

## INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă este cea mai frecventă artropatie inflamatorie și probabil și cea mai studiată. Afectează între 0,5-1% din populație și constituie o cauză importantă de handicap, afectează calitatea vieții profesionale și sociale și reduce speranța de viață cu 5-10 ani. Tratarea bolii cât mai aproape de debut are ca scop prevenirea distrugerilor structurale, normalizarea funcțiilor, controlul simptomelor. Tratatamentul poliartritei reumatoide este complex și include medicația modificatoare a evoluției bolii, medicația simptomatică, tratarea factorilor de risc asociați, măsuri privind stilul de viață, terapia de întreținere și de recuperare, procedurile chirurgicale, susținerea psihologică și educația pacienților și familiei. Tratatamentul simptomatic (SMARDs – symptom modifying antirheumatic drugs) cuprinde antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene, antialgice. Terapia modificatoare a bolii (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs) include remisivele clasice (săruri de aur, antimalarice de sinteză, sulfasalazina, D-penicilamina, methotrexat, leflunomid, azathioprina, ciclofosfamida) și terapia biologică, care inhibă citokine proinflamatoare (TNF-alfa, IL 6, IL1) sau alte molecule costimulatoare, receptorii limfocitului B, T, sistemului complement.

## METODOLOGIA LUCRĂRII

Am efectuat un studiu care a cuprins 214 pacienți diagnosticați cu poliartrită reumatoidă, aflați în evidența Clinicii de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino“ din București, monitorizați pe parcursul a doi ani, 2013-2014. Criteriul de includere în studiu a fost diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă, conform Criteriilor ARA (American Rheumatism Association) 1987, sau în cazul poliartritei precoce, conform Criteriilor ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism). Pacienții au primit remisive clasice sau terapie biologică, criteriu după care am obținut două subloturi, și am urmărit influența tipului de tratament asupra evoluției și comorbidităților asociate.

## ANALIZA STATISTICĂ

Datele obținute au fost stocate electronic într-o bază de date format Microsoft Office Excel și prelucrate cu ajutorul programului SPSS 22.0. Variabilele continue au fost exprimate sub formă de medie și deviație standard. Am efectuat analize descriptive, analize de frecvență, asocieri, corelații, test Chi-square. Pentru variabilele cu distribuție normală am efectuat teste parametrice (T-independență)

test, One Way Anova), iar pentru variabilele cu distribuție anormală am efectuat teste neparametrice (teste Mann-Whitney, Kruskal-Wallis și analiza post hoc). Nivelul de semnificație statistic a fost considerat  $p < 0,05$ , iar intervalele de variație ale parametrilor studiați vor respecta intervalele de încredere de 95%.

## REZULTATE

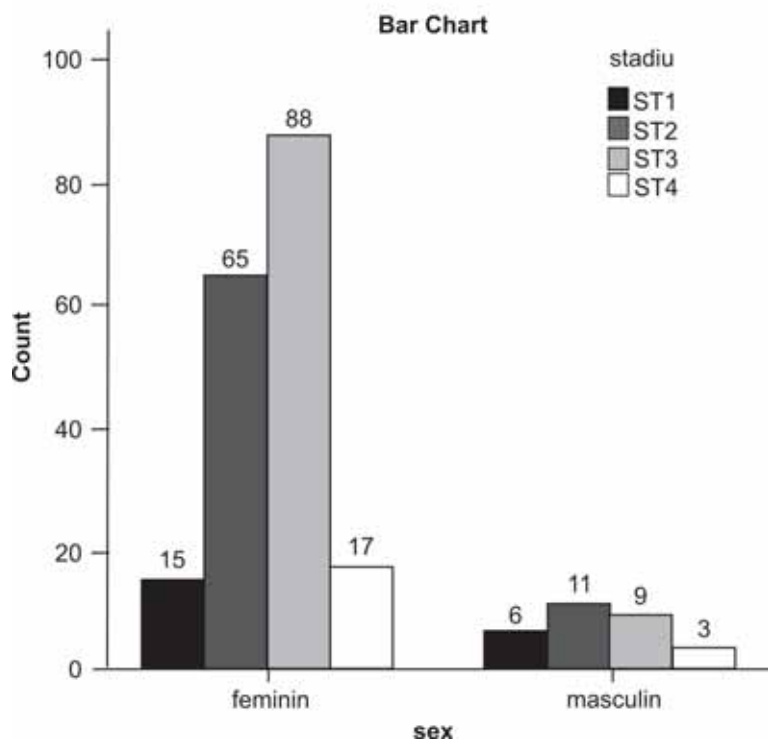
Lotul de studiu a cuprins 214 pacienți cu poliartrită reumatoidă, dintre care 185 (86,4%) femei și 29 (13,6%) bărbați. Formele seronegative au reprezentat 28%, iar cele seropozitive 72%, iar ca stadializare cei mai mulți au prezentat stadiul 2 și 3 de boală, la femei predominând stadiul 3 (Fig. 1).

Vârsta medie a pacienților înrolați a fost  $59,29 \pm 11,52$  ani, iar vârsta de debut a bolii a fost  $48,14 \pm 13,24$  ani, cu diferențe ne semnificative între bărbați și femei (Tabelul 1). Am observat însă că vechimea bolii la femei a fost semnificativ statistic mai crescută ( $11,72 \pm 9,75$  ani) față de bărbați ( $7,50 \pm 6,69$  ani), cu  $p=0,03$ . Manifestările sistemice în cadrul bolii au fost identificate la 13,6% dintre pacienți și au fost reprezentate de noduli reumatoizi cutanați, pulmonari, fibroză pulmonară și mai rar alte manifestări; pacienții cu manifestări sistemice au avut un IMC statistic semnificativ mai mic ( $p=0,01$ ) față de cei fără manifestări sistemice; în plus, majoritatea prezentau forme seropozitive de boală ( $p=0,005$ ), evoluție mai agresivă și primeau terapie biologică ( $p<0,01$ ).

**TABELUL 1.** Diferențe între femei și bărbați în lotul studiat

		Total (%)	Femei (%)	Bărbați (%)	p
Serologie	Seronegativ	28	29,2	20,7	0,34
	Seropozitiv	72	70,8	79,3	
Stadiul	1	9,8	8,1	20,7	0,13
	2	35,5	35,1	37,9	
	3	45,3	47,6	31	
	4	9,3	9,2	10,3	
Fumători		10,2	8,1	24,1	0,01
Afectare sistemică		13,6	13,5	13,8	0,96
HTA		57,9	58,9	51,7	0,46
BCI		56,1	59,5	34,5	0,01
Boală vasculară perif.		3,7	2,7	10,3	0,04
AVC		6,1	6,5	3,4	0,52
Boală renală cronică		6,1	6,5	3,4	0,52
Hepatite virale		7,5	8,7	0	0,25
Diabet zaharat		18,2	16,8	27,6	0,16
Dislipidemie		62,6	64,9	48,3	0,86
Hiperuricemie		12,1	9,7	27,6	0,01
Terapie biologică		43,00	44,30	34,50	0,32
Corticoterapie		43,50	48,20	44,80	0,91
Statine		53,30	53,50	51,70	0,85
Osteoporoză		64,50	65,40	58,62	0,48

Remarcăm faptul că au existat diferențe semnificativ statistic, fumatul fiind mai frecvent întâlnit în rândul bărbaților, ca și boala vasculară periferică și hiperuricemia. Dimpotrivă, femeile au prezentat mai frecvent boală cardiacă ischemică ( $p=0,01$ ) și remarcăm faptul că au prezentat mai frecvent dislipidemie, precum și valori mai mari ale colesterolului plasmatic cu un  $p$  semnificativ statistic de

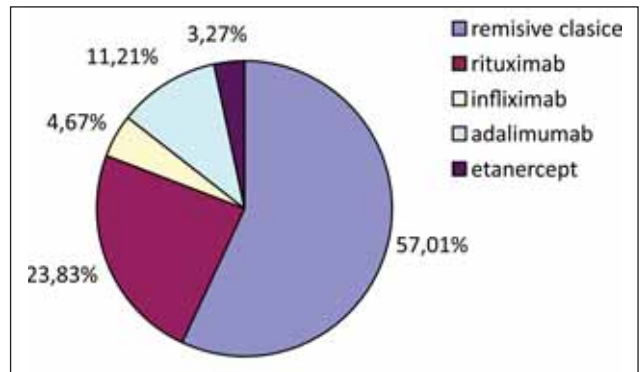


**FIGURA 1.** Stadializare în funcție de distribuția pe sexe

0,004 (colesterol la femei =  $204,52 \pm 39,17$  mg/dl, iar la bărbați  $183,18 \pm 34,25$  mg/dl), cele mai multe femei aflându-se la menopauză, când riscul cardiovascular crește, date ce concordă cu alte studii de specialitate. (9) Deși prezentau risc crescut, dislipidemie, patologie cardiovasculară și cerebrovasculară în procent ridicat, doar jumătate dintre pacienți se aflau în tratament cu statine, primind în proporție asemănătoare simvastatină, atorvastatină și rosuvastatină. Deoarece se știe că în poliartrita reumatoidă riscul cardiovascular este crescut, considerându-se necesară corecția prin multiplicarea scorului cu 1,5, este necesară conștientizarea pacienților și medicilor asupra necesității aplicării măsurilor de prevenție și de scădere a riscului, dar și combaterea dislipidemiei.

Toți pacienții au primit terapie modificatoare a evoluției bolii de bază, 122 (57%) au primit tratament remisiv clasic cu methotrexat, sulfasalazină, leflunomid, hidroxicloroquină, azathioprină, iar 92 (43%) au primit terapie biologică asociată unui remisiv clasic. (Fig. 2)

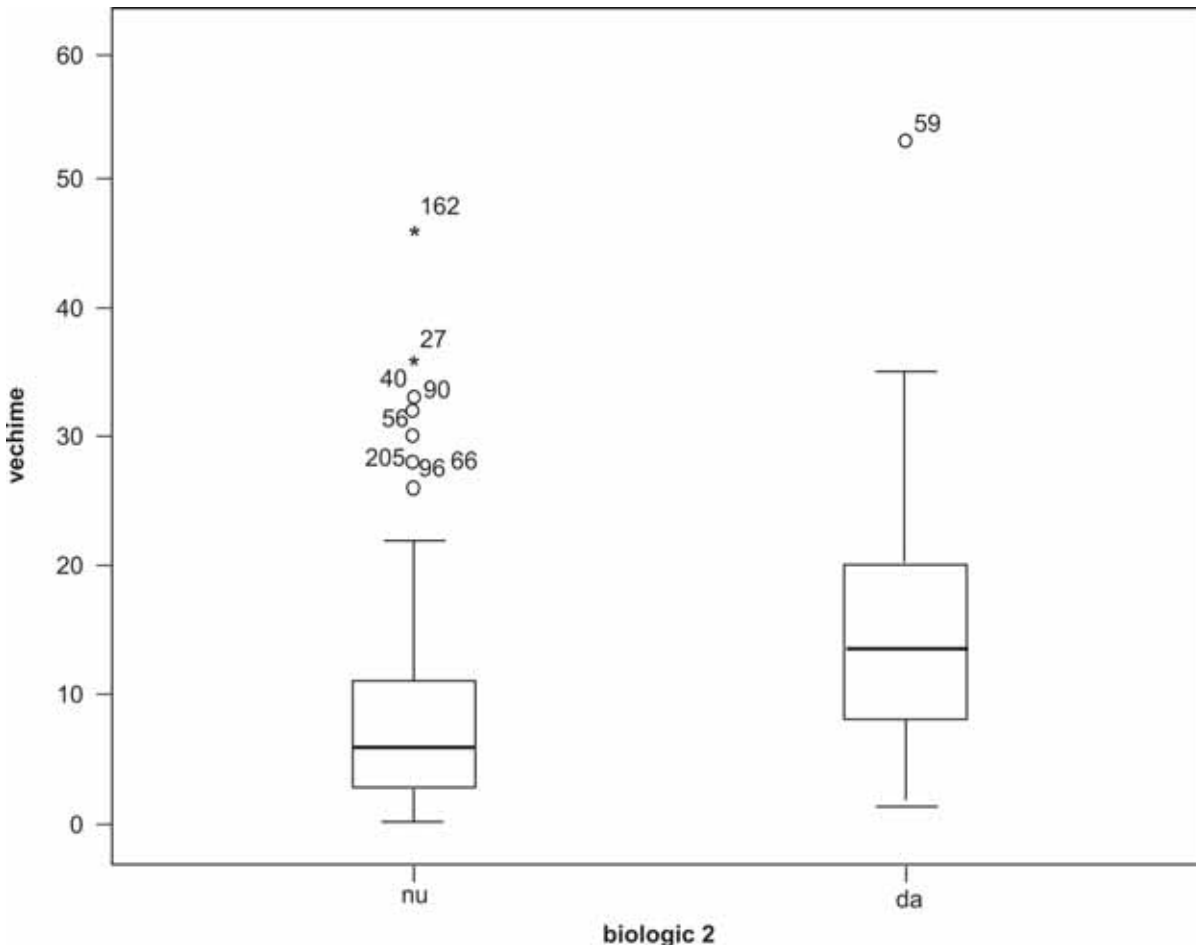
Am constatat că pacienții care au primit terapie biologică aveau vechime mai mare a bolii (Fig. 3), iar vârsta de debut a fost semnificativ mai mică, cu



**FIGURA 2.** Terapia modificatoare a evoluției bolii (DMARD)

p semnificativ statistic (Tabelul 2). De asemenea, pacienții care primeau agenți biologici au avut IMC semnificativ statistic mai mic decât cei care primeau terapie clasică. În acest sens remarcăm și faptul că pacienții aflați în stadiul 3 de boală au prezentat cel mai mic IMC, cu un p semnificativ statistic față de cei în stadiul 1 ( $p = 0,02$ ).

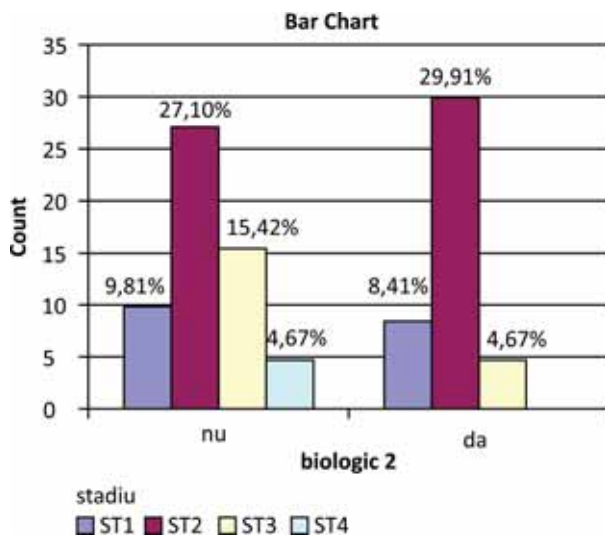
Am constatat însă că, deși pacienții aflați în terapie biologică erau în stadii mai avansate de boală (Fig. 4), majoritatea fiind în stadiul 3, au avut markerii de inflamație (VSH și PRC) cu valori



**FIGURA 3.** Terapia biologică în funcție de vechimea bolii

**TABELUL 2.** Diferențe ale unor variabile între subloturi în funcție de terapia remisivă

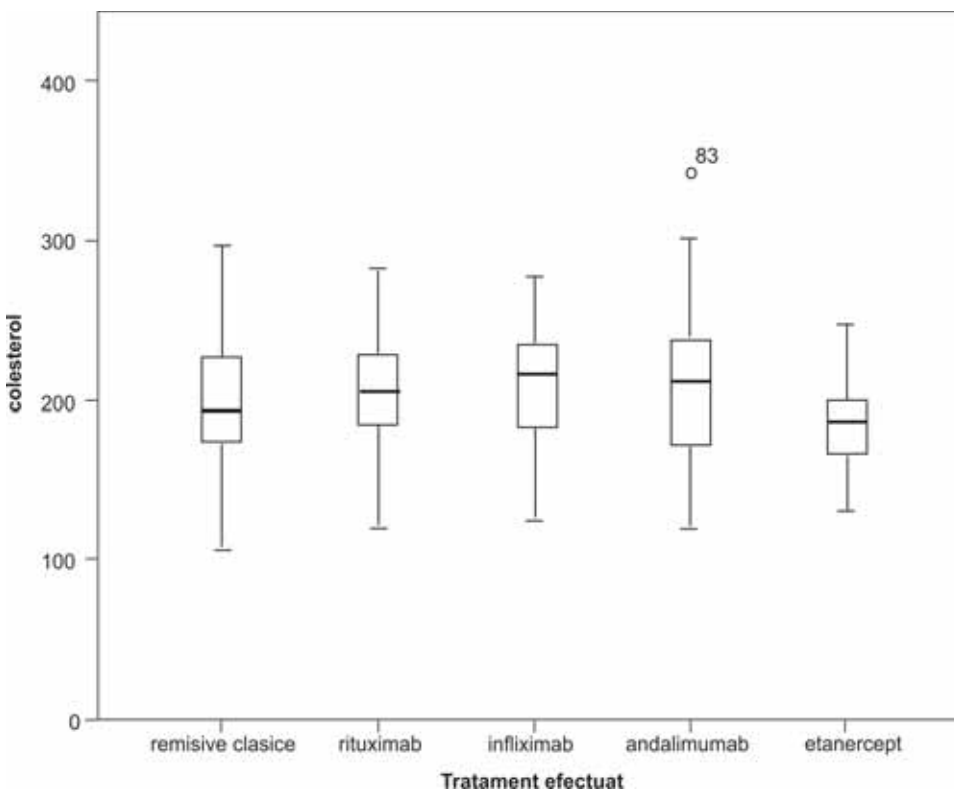
	Total		Terapie biologică		Remisive clasice		p
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
Vârstă	59,29	11,52	58,24	11,39	60,08	11,59	0,24
Vechime	11,1523	9,50	14,82	9,32	8,38	8,69	<0,01
Vârsta debut	48,14	13,24	43,41	12,68	51,70	12,56	<0,01
IMC	27,18	5,41	26,13	4,44	28,20	6,07	<0,01
PRC	10,25	15,00	7,96	12,96	11,97	16,21	0,02
VSH	24,05	18,80	19,57	15,46	27,43	20,38	<0,01
Colesterol	201,63	39,15	205,24	41,35	198,90	37,35	0,24
Creatinină	0,69	0,32	0,74	0,44	0,65	0,19	0,29
Clearance	112,09	40,00	107,65	36,40	116,73	43,17	0,39
Glicemie	102,29	28,00	101,77	33,26	102,68	23,39	0,41
Trigliceride	125,03	65,23	137,37	75,90	115,78	54,88	0,26



**FIGURA 4.** Terapia biologică în funcție de stadializare

semnificativ statistic mai scăzute față de cei tratați cu remisive clasice și, de asemenea, au avut și valori mai scăzute ale trigliceridelor, colesterolului (Fig. 5) și glicemiei, deși ne semnificativ statistic (Tabelul 2). Cel mai scăzut nivel de colesterol l-am remarcat la pacienții tratați cu etanercept. Valorile mai scăzute ale colesterolului ar putea confirma faptul că terapia biologică are un efect favorabil asupra nivelului de colesterol plasmatic (1,2), dar observăm și faptul că acești pacienți au fost tratați cu statine în procent semnificativ crescut față de cei tratați cu remisive clasice, ca urmare a atenției pe care o acordă medicii acestui tip de pacienți (Fig. 6).

Nu au existat diferențe în repartiția pe sexe între cele două subloturi și nici în ceea ce privește bolile



**FIGURA 5.** Tratament efectuat

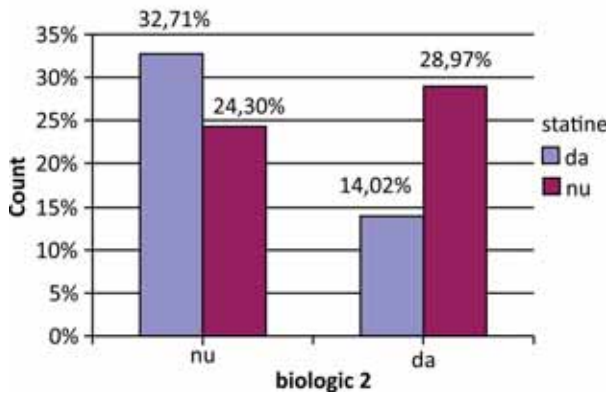
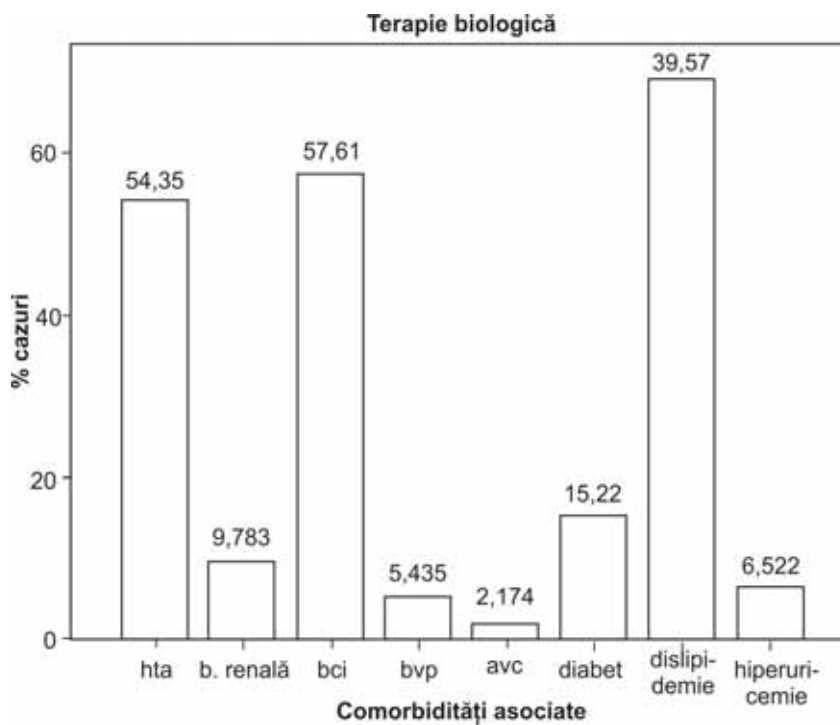
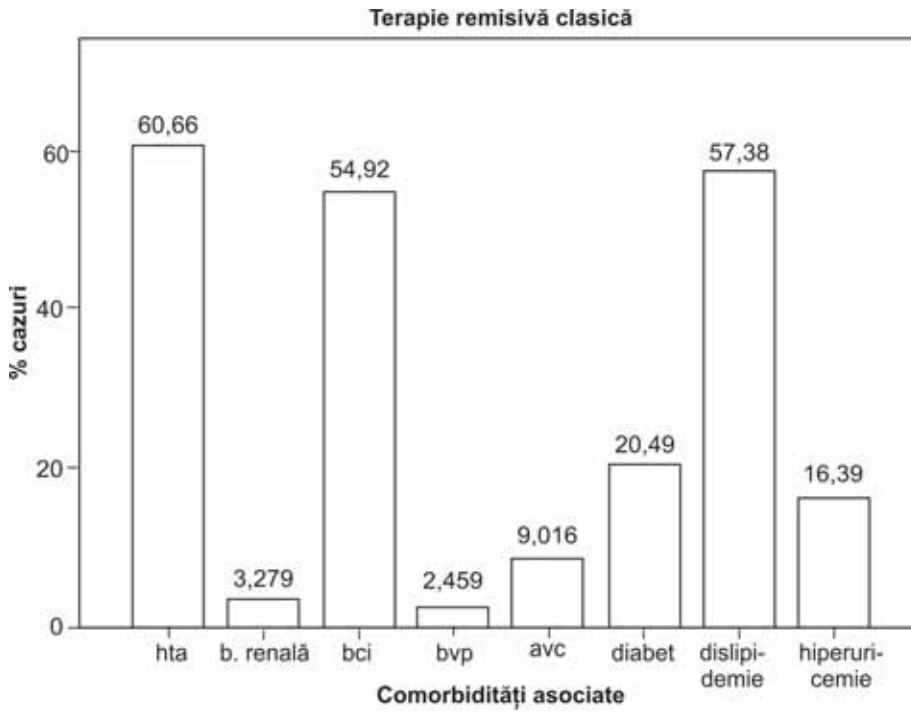


FIGURA 6. Tratament cu statine în funcție de tratamentul de fond



FIGURILE 7 și 8. Comorbidități asociate

cardiovasculare asociate, cu excepția accidentului vascular cerebral, care a fost semnificativ statistic mai scăzut în grupul pacienților cu terapie biologică (Fig. 7, 8), date ce concordă cu literatura. De asemenea, manifestările sistemice au fost mai frecvent întâlnite în lotul biologic, ca și formele seropozitive de boală (Tabelul 3).

**TABELUL 3.** Diferențe în ceea ce privește formele de boală și comorbiditățile între pacienții tratați cu remisive clasice și cei cu terapie biologică

		Total	Terapie biologică	Remisive clasice	p
Sex	Femei	86,4	89,1	84,4	0,32
	Bărbați	13,6	10,9	15,6	
Serologie	Seropozitiv	72	81,5	64,8	< 0,01
	Seronegativ	28	18,5	35,2	
Stadiu	1	9,8	0	17,2	< 0,01
	2	35,5	19,4	47,5	
	3	45,3	69,6	27	
	4	9,3	10,9	8,2	
Manifestări sistemice		13,6	27,2	3,3	< 0,01
HTA		57,9	54,3	60,7	0,35
BCI		56,1	57,6	54,9	0,69
BVP		3,7	5,4	2,5	0,25
BRC		6,1	9,8	3,3	0,49
AVC		6,1	2,2	9,0	0,04
DZ		18,2	15,2	20,5	0,32
Dislipidemie		62,6	69,6	57,4	0,06
Hiperuricemie		12,1	6,5	16,4	0,03
Fumător		10,2	13	6,6	0,24
Corticoterapie		43,5	44,6	43,4	0,51
Statine		53,3	67,4	42,6	< 0,01
Simvastatină		17,3	20,7	14,8	
Atorvastatină		21,5	27,2	17,2	
Rosuvastatină		14,5	19,6	10,7	
VHB		3,3	4,3	2,5	0,38
VHC		4,2	2,2	4,9	

Procentul de fumători a fost ușor mai ridicat în rândul pacienților cu tratament biologic și am constatat că aceștia au avut un IMC semnificativ mai scăzut față de nefumători ( $p=0,003$ ) și un răspuns mai slab la terapia biologică. Se știe că fumatul este cel mai important factor de mediu care influențează negativ atât evoluția bolii, cât și răspunsul la terapia anti TNF- $\alpha$ .

Terapia cortizonică a fost utilizată în aceeași măsură la pacienții tratați cu remisive clasice, cât și la cei cu terapie biologică, aceștia prezentând un nivel crescut de colesterol față de pacienții care nu au primit corticoterapie ( $p=0,04$ ), un IMC scăzut ( $p=0,06$ ) și risc crescut de osteoporoză, fracturi vertebrale și nonvertebrale.

Osteoporoză a fost identificată la 64,5% dintre pacienți, fără diferențe semnificative între bărbați și

femei ( $p=0,48$ ), sau în funcție de distribuția pe stadii ( $p=0,94$ ) sau serologie ( $p=0,17$ ), dar au existat diferențe semnificative statistic între cele două subloturi în funcție de terapia de bază ( $p=0,01$ ); bolnavii care primeau terapie biologică aveau osteoporoză în procent de 55,43%, cei cu terapie clasică 71,31%. Osteoporoză în schimb a fost favorizată de vârsta mai înaintată, de apariția bolii la o vârstă cât mai scăzută, de prezența afectării renale ( $p=0,01$ ). De asemenea, osteoporoză a fost mai frecvent întâlnită la pacienți cu valori ale markerilor de inflamație crescute ( $p=0,02$ ) și la cei cu activitate a bolii măsurată prin scorul DAS28 crescută ( $p=0,02$ ).

Scorul DAS 28, care a fost folosit pentru a urmări evoluția și răspunsul la tratament, a fost semnificativ mai mic la pacienții cu terapie biologică ( $2,05\pm 0,69$ ) față de cei cu remisive clasice ( $2,98\pm 0,81$ ) cu  $p<0,01$ , cu excepția celor tratați cu etanercept, care au avut DAS 28 comparabil cu cei tratați clasic ( $p=0,21$ ) (Fig. 9). Valorile DAS 28 nu au fost influențate de serologie ( $p=0,34$ ), au fost comparabile ca valori la bărbați și femei ( $2,54\pm 0,81$  la femei și  $2,85\pm 1,29$  la bărbați). DAS 28 a fost însă mai crescut cu cât vechimea bolii era mai mare ( $p=0,004$ ) și a fost semnificativ mai scăzut în stadiul 3 de boală ( $p=0,03$ ) față de stadiul 1.

Am constatat prezența infecției cu virus hepatic B sau C atât la pacienții tratați cu remisive clasice, cât și la cei cu terapie biologică, cu diferențe nesemnificative statistic (Fig. 10). În câteva cazuri, infecția virală a precedat apariția poliartritei reumatoide, în special infecția cu virus hepatic C, ridicând ipoteza unei reacții postinfecțioase care să declașeze boala autoimună.

Infecția cu Mycobacterium tuberculosis a fost identificată la 6,5% dintre pacienți, cu o diferență semnificativă statistică între cele două subloturi ( $p<0,01$ ); constatăm că cele mai multe cazuri s-au înregistrat la pacienții tratați cu rituximab și adalimumab (Fig. 11), necesitând întreruperea terapiei, date ce concordă cu literatura de specialitate.

Fracturile vertebrale au fost întâlnite mai frecvent la pacienții cu terapie biologică (5,4%), mai ales dacă s-a adăugat și corticoterapia, care a contribuit la accentuarea osteoporozei, tasările vertebrale fiind întâlnite în proporție asemănătoare în cele două subloturi. 13% dintre pacienții în terapie biologică au necesitat intervenții chirurgicale de protezare de genunchi sau șold, în timp ce doar 3,3% dintre cei tratați cu remisive clasice au fost protezați. În ceea ce privește neoplaziile, nu am constatat o frecvență crescută față de populația generală, am identificat 1 caz de neoplasm pancreatic,

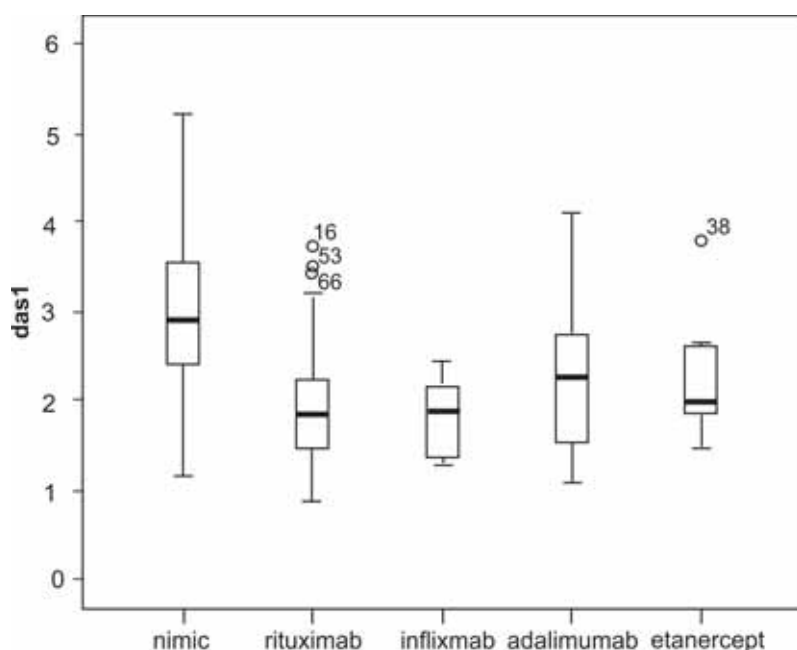


FIGURA 9. Distribuția DAS 28 în funcție de tratament

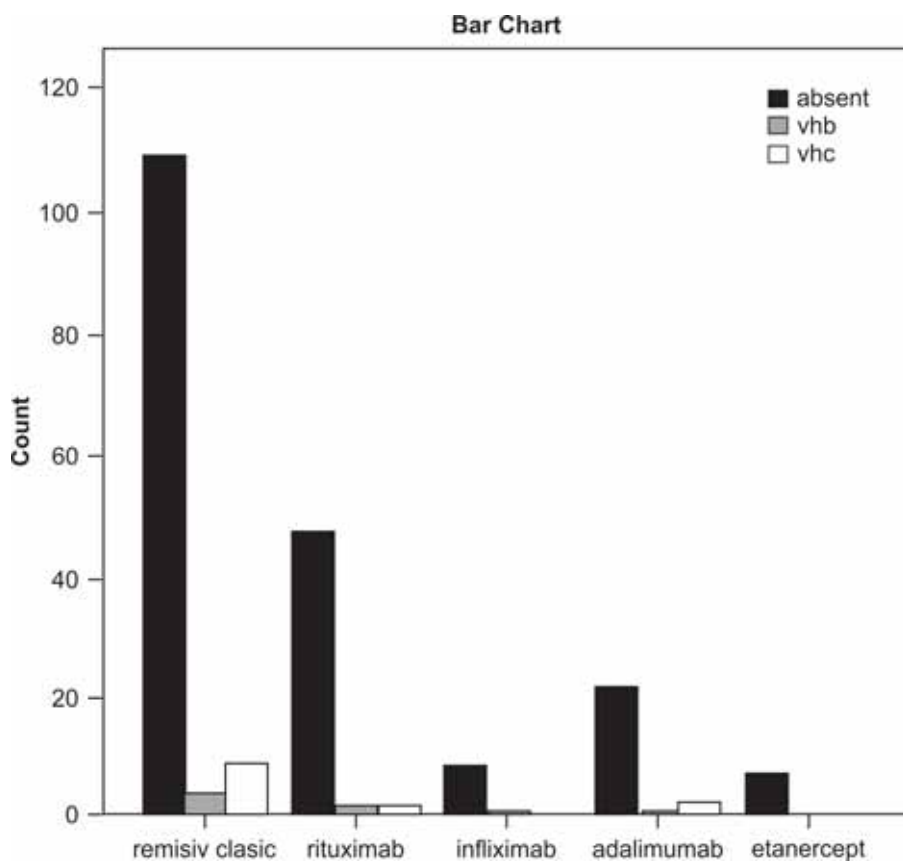


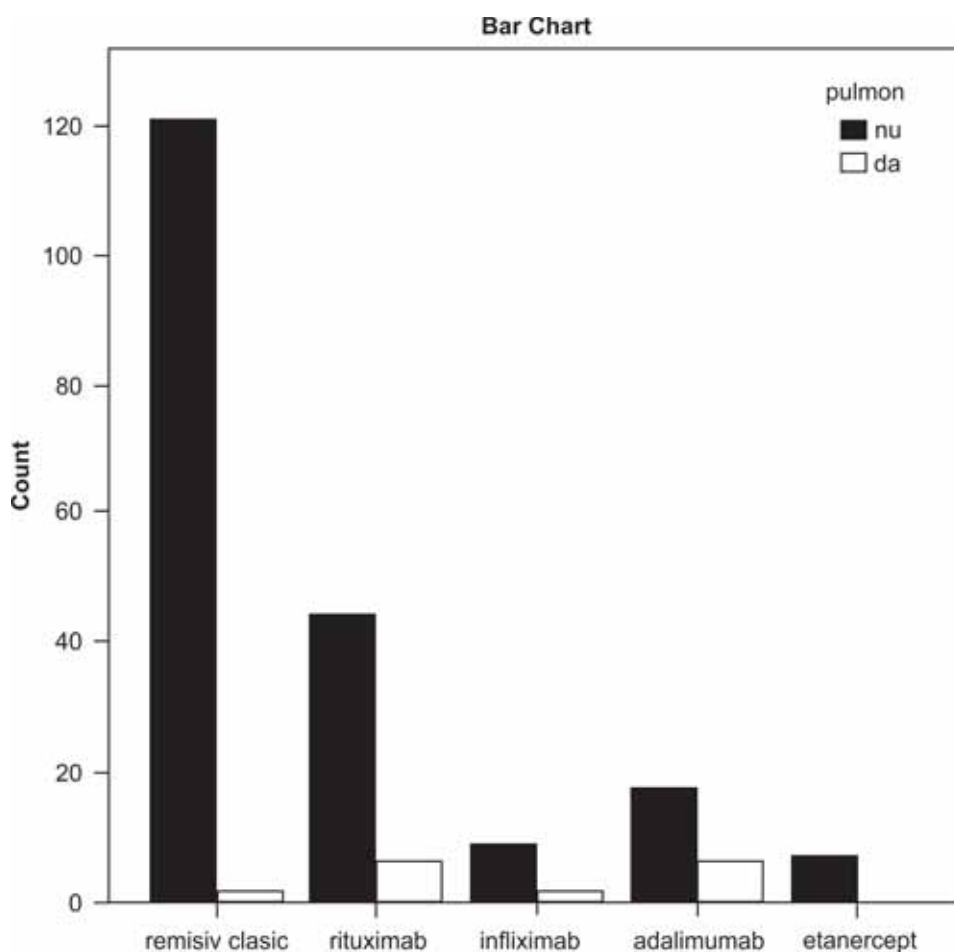
FIGURA 10. Infecție cu virus hepatic B și virus hepatic C în funcție de tratament

două neoplasme mamare, un epiteliom și o tumoră de ovar. Studii ample nu au confirmat asocierea semnificativ statistică a terapiei biologice cu frecvența crescută a neoplaziilor (14).

Terapia biologică a constituit un progres real, care a îmbunătățit mult prognosticul și evoluția pacienților cu poliartrită reumatoidă; ea nu mai este rezervată doar cazurilor care nu răspund la terapia

clasică, deoarece s-a dovedit prin studii clinice că scade numărul articulațiilor tumefiate și dureroase, precum și rata leziunilor distructive osteoarticulare. Obiectivul major al tratamentului este de stopare sau reducere a leziunilor distructive, obținerea remisiunii și creșterea calității vieții și menținerea integrării sociale.





**FIGURA 11.** Tbc pulmonar în funcție de tratament

## CONCLUZII

În lotul examinat au predominat formele seropozitive de boală.

În cadrul lotului luat în studiu femeile au prezentat vechime mai mare a bolii, cele mai multe găsindu-se în stadiul 3 de boală.

Pacienții cu manifestări sistemice au prezentat forme seropozitive de boală, au avut un IMC scăzut semnificativ statistic și urmau terapie biologică.

Boala vasculară periferică și hiperuricemia au fost mai frecvente la bărbați, în timp ce boala cardiacă ischemică a fost mai frecventă la femei, care au avut și niveluri mai crescute de colesterol.

Pacienții în stadiul 3 de boală au prezentat cel mai mic IMC.

Pacienții tratați cu agenți biologici au avut IMC mai scăzut decât cei cu remisie clasice și vechime mai mare a bolii.

În lotul de terapie biologică s-au înregistrat valori scăzute ale markerilor de inflamație (VSH, PRC).

Accidentul vascular cerebral a fost mai rar întâlnit în lotul de pacienți tratați cu agenți biologici.

Fumătorii au prezentat IMC mai scăzut decât nefumătorii, dar și răspuns mai slab la terapia biologică și evoluție mai puțin favorabilă.

Pacienții cu terapie biologică au avut niveluri de colesterol ușor mai scăzute, cel mai scăzut nivel înregistrându-se la cei tratați cu etanercept. Statinele au fost mai frecvent folosite în lotul cu tratament biologic decât în cel cu remisie clasice.

Dislipidemia și factorii de risc cardiovascular sunt încă insuficient tratate; se impune conștientizarea medicilor și pacienților de aceste riscuri.

Pacienții cu terapie biologică au prezentat risc mai scăzut de osteoporoză.

Osteoporoză a fost favorizată de activitate crescută a bolii și prezența inflamației.

Infecția cu virus hepatic B și C a fost întâlnită în egală măsură la pacienți indiferent de terapia de bază.

Infecția cu virus hepatic C a precedat declanșarea unor cazuri de poliartrită, confirmând ipoteza posibil infecțioasă a procesului autoimun.

Infecția cu Mycobacterium tuberculosis a fost mai frecventă la pacienții tratați cu rituximab și cu adalimumab.

Fracturile nevertebrale au fost mai frecvente în lotul cu terapie biologică.

Neoplaziile nu au fost mai frecvent întâlnite în lotul studiat față de populația generală.

Terapia biologică bine condusă și atent monitorizată prezintă un real progres în terapia poliartritei

reumatoide, avantajele și dezavantajele ei pe termen lung rămânând un subiect încă în actualitate.

Terapia remisivă clasică constituie încă o opțiune de ales în unele cazuri și nu trebuie renunțat la folosirea ei.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Seriolo B., Paolino S., Sulli A., Fasciolo D., Cutolo M.** Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun; 1069:414-9.
2. **Ronda N., Greco D., Adorni M.P., et al.** New anti-atherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: Complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism, *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan 20. Doi : 10.1002/art. 39039.
3. **Anne Grete Semb, Silvia Rollefstad, Piet van Riel et al.** Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice, *Ann Rheum Dis* 2014, 73:1284-1288
4. **Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492–509
5. **Emery P., Dorner T.** Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:2063-2070
6. **Schmitz S., Adams R., Walsh C.D. et al.** A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:225-230
7. **Lindhardsen J.** Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study, *BMJ* 2012; 344:e1257
8. **Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., Jowett S. et al.** A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness, *Health Technol Assess.* 2006 Nov; 10(42): 1-229.
9. **Kung M., Störk S., Angermann C.E.** Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. Does sex play a role? *Herz.* 2005 Sep; 30(6):512-21.
10. **Hoes J.N., Bultink I.E., Lems W.F.** Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients, *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Mar; 16(4):559-71.
11. **Liu W., Xu S., Ma X., Hu L., Peng L., Xu J.** Exploration of risk factors on the occurrence of osteoporotic vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2014 Nov; 53(11):852-7.
12. **Parida J.R., Misra D.P., Wakhlu A.** Agarwal V., Is non-biological treatment of rheumatoid arthritis as good as biologics? *World J Orthop.* 2015 Mar 18; 6(2): 278-283.
13. **Cutolo M., Spies C.M., Buttgerit F. et al.** The supplementary therapeutic DMARD role of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(Suppl 2): S1.
14. **Chun-Ying Wu, Der-Yuan Chen, Jui-Lung Shen, et al.** The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: a nationwide cohort study, *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(5): 449.