

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” CONSTANȚA
FACULTATEA DE MEDICINĂ

TRATAMENTUL BIOLOGIC ÎN POLIARTRITA
REUMATOIDĂ

REZUMAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT
PROF. UNIV. DR. VICTORIA ULMEANU

DOCTORAND
JECU DIANA MARIA

CUPRINS

1. PARTE GENERALĂ.....	4
1.1 ETIOLOGIE.....	4
1.2 PATOGENIE.....	6
1.3 MANIFESTĂRI CLINICE.....	35
1.4 EXPLORĂRI PARACLINICE.....	41
1.5 TRATAMENT.....	42
 2. PARTE SPECIALĂ.....	 80
2.1 OBIECTIVE.....	81
2.2 INFLUENȚA FUMATULUI ASUPRA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL CU BLOCANȚI TNF α LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ.....	82
2.3 EVALUAREA DURATEI TRATAMENTULUI BIOLOGIC LA UN LOT DE PACIENȚI CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ.....	105
2.4 EFECTUL TRATAMENTULUI CU BLOCANȚI TNF α ASUPRA UTILIZĂRII GLUCOCORTICOIZILOR ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ.....	132
2.5 EFECTUL TRATAMENTULUI CU BLOCANȚI TNF α ASUPRA INDICILOR TROMBOCITARI LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ.....	149
2.6 CONCLUZII FINALE.....	174
2.7 BIBLIOGRAFIE.....	179

Cuvinte cheie : poliartrită reumatoidă, tratament biologic, fumatori, glucocorticoizi,indici trombocitari

1. PARTE GENERALĂ

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

1.1 Etiologie

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală multifactorială caracterizată prin artrită cronică distructivă și manifestări sistemice multiple; rezultă din interacțiunea mai multor factori diferiți care contribuie la apariția și exprimarea ei (1). Incidența PR este de aproximativ 95-150 cazuri noi anual la 100000 locuitori, iar prevalența bolii este de 1,7% pentru femei și 0,7% pentru bărbați (2).

Principalii factori de risc ai bolii sunt: susceptibilitatea genetică, sexul și vârsta, factorii de mediu ca fumatul și agenții infecțioși, statusul hormonal, factori socio-economici și etnici.

Susceptibilitatea genetică e susținută de studiile de agregare familială și de cele ale gemenilor, care au arătat o rată de concordanță mai mare la monoziagoți (14-24%) față de gemenii dizigoți (4%) (1). Astfel, a fost determinată o asocieră strânsă între PR și antigenele de histocompatibilitate HLA clasa II, cele mai frecvente tipuri asociate cu o prevalență crescută a bolii fiind HLA-DR4 și HLA-DR1. Substratul biochimic este reprezentat de secvențele de aminoacizi din pozițiile 70-74 a celei de a 3-a regiuni hipervariabile a lanțului polipeptidic DRβ denumită epitopul reumatoid (1-4).

Alți factori genetici non HLA sunt: PTPN22, CTLA4, PADI4, IL10, TRAF1 /C5, STAT4 (3,5).

Sexul: PR este una dintre suferințele inflamatorii cronice care predomină la femei, raportul F/M fiind de 2/1-4/1.

Factorul de risc cel mai asociat cu PR este fumatul (3,6). Numeroase studii au arătat că durata și intensitatea fumatului se corelează cu riscul de a dezvolta PR, iar acest risc se menține chiar câțiva ani de la întreruperea fumatului (6). Fumatul este factor de risc mai ales la pacienții seropozitivi pentru FR. Crește de asemenea riscul de a dezvolta ACCP la pacienții cu HLA-SE (3,6).

Dintre factorii de mediu cei mai discutați au fost agenții infecțioși. Au fost luate în considerare mai multe tipuri de virusuri (virusul Epstein Barr, parvovirusurile, virusul rujeolei, lentivirusuri) și bacterii (mycobacterii, streptococul) ca posibili agenți etiologici în PR (1-4). Deși infecția virală sau cea bacteriană poate fi cauza directă a PR, totuși a fost sugerată ideea că boala apare doar atunci când antigenele exogene “mimează” autoantigene prezente în structura articulară. Răspunsul imun, astfel orientat contra antigenelor exogene, poate suporta o cross-reacție și poate declanșa un proces autoimun.

1.2 Sinoviala - aspecte de imunopatogenie

Sinoviala reprezintă un țesut conjunctiv ce căptușește articulațiile diartrodiale, tecile tendinoase și bursele.

Este alcătuită dintr-un strat intim (regiunea care este în contact direct cu lichidul sinovial) format din sinoviocite dispuse în 2-3 straturi, și țesut sinovial subintimal în care se găsesc fibroblaști, mastocite, fibre de colagen, celule adipoase și o rețea bogată de capilare sangvine și venule, vase limfatice și terminații nervoase. Celulele sinoviale sunt de două tipuri - A și B. Tipul A (denumit și M de la Macrophage-like), are o bogată reprezentare a organelor celulare care sunt active, sugerând proprietăți de fagocitoză. Tipul B, denumit și F de la Fibroblast-like, are un reticul endoplasmatic abundent. El este implicat în sinteza hialuronatului din lichidul sinovial (1-4,7).

Fiziopatologia sinovitei din PR reprezintă o interrelație sinergică și complexă între diferitele populații celulare la nivel articular, caracterizată prin inflamație cronică și distrucție articulară progresivă, fiecare tip de celule de la nivel sinovial contribuind la inițierea și perpetuarea bolii. Celulele rezidente la nivel sinovial, care constituie “țesutul-gazdă” pentru inflamația din PR sunt sinoviocitele, adipocitele și celulele endoteliale. Celulele care infiltrază țesutul sinovial sunt limfocitele, celulele dendritice (CD), macrofagele (Ma), mastocitele, celulele polimorfonucleare (PMN), trombocitele, celulele nurse-like și celulele mezenchimale (3,8).

Comunicarea între celule se face prin contact direct sau prin intermediul unor molecule, denumite citokine. Citokinele sunt proteine, glicoproteine de 5-50 kDa cu timp scurt de înjumătățire (minute). Ele funcționează ca mesageri chimici ai sistemului imun,

ce permit comunicarea între imunitatea înăscută și cea adaptativă în cazul infecției, inflamației, injuriei.

În țesutul sinovial din PR este un răspuns citokinic Th1, citokinele Th2 fiind prezente în cantități mici, în schimb fiind o producție abundentă de citokine proinflamatoare produse de Ma, fibroblaste (FBL) și celule endoteliale (1-4).

Cele mai importante citokine din PR sunt TNF- α , IL-1, IL-6.

TNF- α este una dintre primele citokine secretate în cursul PR și este considerată a fi principalul declanșator și potențiator al procesului inflamator. Funcțiile TNF- α sunt de asemenea pleiotropice, multe dintre ele suprapunându-se cu cele ale IL-1, cele două citokine acționând sinergic(1).

Acțiunile TNF α sunt (9):

- crește expresia moleculelor de adeziune
- alterează funcția normală anticoagulantă a endoteliului prin acțiuni procoagulante
- stimulează limfocitele, are rol în dezvoltarea țesutului limfoid
- induce maturarea CD și migrarea din țesuturi în organele limfoide secundare
- activează neutrofilele și plachetele
- induce proliferarea fibroblastelor
- induce sinteza de citokine proinflamatoare și matrixmetalproteinaze

Cercetări anterioare au evidențiat rolul IL-1 în patogenia PR.

Familia IL-1 este formată din 3 polipeptide asemănătoare ca structură: IL-1 α , IL-1 β , care sunt molecule agoniste, cu funcții biologice similare, și IL-1Ra, un antagonist endogen, care reglează, cel puțin parțial, activitatea IL-1 α și IL-1 β (10).

IL1 are următoarele roluri (1-3):

- stimulează expresia moleculelor de adeziune pe suprafața celulelor endoteliale și FLB
- stimulează sinteza factorilor angiogeni și neoangiogeneza
- stimulează producția de proteinaze în condrocite
- activează osteoclastele, favorizând distrucția osoasă
- stimulează eliberarea de citokine proinflamatorii
- stimulează sinoviocitele de tip B să prolifereze

IL-6 e crescută în serul și lichidul sinovial al pacienților cu PR. Are rol în activarea, diferențierea și proliferarea limfocitelor B, sinteza de Ig, diferențierea limfocitelor T citotoxice și în reglarea reactanților de fază acută la nivel hepatic (1-3).

1.3 Manifestări clinice

PR este o boală heterogenă fără a avea patognomonic semne, simptome sau teste de laborator, pacienții fiind diagnosticați conform unei selecții de criterii. Pentru a facilita și uniformiza diagnosticul, ACR a formulat criterii de clasificare pentru PR, unanim acceptate pe plan mondial (tabel 1) (11). Totuși sensibilitatea acestor criterii este scăzută în faza de debut a bolii. Astfel, în 2010 a fost propus un nou set de criterii pentru diagnosticul PR (12). Un scor ≥ 6 este necesar pentru diagnosticul PR (tabel 2).

Tabel 1- Criteriile ACR 1987

1. redoare matinală de cel puțin o oră
2. artrită simultană la minim 3 zone articulare
3. artrită a articulațiilor mâinilor cu afectarea metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale
4. artrite simetrice cu afectarea simultană, bilaterală a aceleași articulații
5. noduli reumatoizi
6. factor reumatoid
7. modificări radiologice tipice bolii cu eroziuni și decalcifieri juxtarticulare la nivelul mâinilor

Pentru diagnostic sunt necesare cel puțin 4 din cele 7 criterii, iar criteriile 1-4 trebuie să fie prezente pe o perioadă de minim 6 săptămâni.

Tabel 2 – Criteriile ACR 2010

A. Afectare articulară	Scor
i. articulație mare (umăr, cot, șold, genunchi, călcâi)	0
ii. 2-3 articulații mari	1
iii. 1-3 articulații mici ± articulații mari	2
iv. 4-10 articulații mici ± articulații mari	3
v. peste 10 articulații și cel puțin o articulație mică	5

B. Modificări serologice	Scor
i. FR negativ și ACCP negativ	0
ii. FR slab pozitiv sau ACCP slab pozitiv	2
iii. FR intens pozitiv sau ACCP intens pozitiv	3
C. Reactanții fazei acute	Scor
i. CRP și VSH valori normale	0
ii. CRP sau VSH crescut	1
D. Durata simptomelor	Scor
i. sub 6 săptămâni	0
ii peste 6 săptămâni	1

Pe parcursul bolii, inflamația recurentă duce la diferite grade de distrucție articulară și dizabilitate. O parte din pacienți prezintă în evoluția bolii, manifestări extrarticulare care includ noduli reumatoizi, vasculita reumatoidă, sindrom Sjogren, afectare pulmonară, oculară, neurologică, renală, musculară sau osoasă (1-4,13,14). PR este asociată cu mortalitate prematură, în special de cauză cardiovasculară

Testele de laborator evidențiază sindrom inflamator, modificări imune caracteristice (FR, ACCP) și modificări hematologice. Acestea li se adaugă investigațiile imagistice ca examenul radiologic, RMN-ul, CT-ul și ecografia articulară (1-4,15,16).

1.4 Tratament

Tratamentul farmacologic reprezintă baza abordării terapeutice în PR (1). Medicamentele folosite în tratamentul PR se împart în :

- SMARDs (symptom modifyng antirheumatic drugs) care includ antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și corticosteroizii (GC)
- DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) care cuprind substanțe ca sărurile de aur, antimalaricele de sinteză, sulfasalazină, D penicilamina, metotrexat, leflunomid, ciclofosamidă, azathioprină și agenții biologici- blocanții TNF, anticorpi monoclonal anti CD20, tocilizumab, abatacept, anakinra

AINS sunt primele medicamente utilizate în PR; ameliorează simptomele acesteia, dar nu interferează cu progresia bolii (17). Sunt mai ales folosite ca medicație adjuvantă alături de DMARDs.

GC sunt utilizați în tratamentul PR datorită abilității lor de a ameliora simptomele bolii ca durerea și redoarea matinală. Se administrează în cazul recăderilor, sau până la instalarea efectelor DMARDs. În doze mici acționează ca DMARDs (18). GC se administrează în doză de de maxim 10mg/zi. În PR refractare și în formele visceralizate de PR, se pot administra doze medii (20-30 mg prednison/zi sau echivalenți) sau mari (mergând până la 1 mg/kg corp/zi prednison sau sau echivalenți). În perioadele de activitate clinico-biologice sau la debutul bolii se administrează în puls-terapie) (1000 mg/zi metilprednisoloni, 3 zile succesiv) sau mini-pulsterapie (250 mg/zi metilprednisolon 5 zile succesiv (19).

DMARDs

Tratamentele de fond ale PR influențează pe termen lung evoluția clinică a bolii. Din acest grup fac parte medicamente cu structuri chimice variate care au în comun faptul că deși rareori determină o remisie reală a bolii, au adesea un efect benefic, împiedicând progresia leziunilor osteoarticulare și pierderea funcțiilor articulare (19).

MEDICAMENT	DOZE	REAȚII ADVERSE
Metotrexat	7,5-25 mg /săpt,oral, im, sc	digestive, fibroză hepatică, pulmonară, mielosupresie, alopecie, teratogen
Leflunomid	10-20 mg /zi oral	digestive, hepatice, toxicitate medulară
Sulfasalazină	2000-3000 mg /zi	hepatice, digestive, mielosupresie
Hidroxyciclorochin	200-400 mg / zi	toxicitate retiniană, rash
Săruri de aur	50 mg /săpt im	stomatită, mielosupresie
Azathioprina	50-150mg /zi	hepatotoxicitate, mielosupresie
Ciclofosfamida	1,5-2,5 mg/kg/zi po 10-15 mg/kg/zi pev la 2-6 săpt	mielosupresie, cistită hemoragică, infecții, infertilitate, neoplasme
CiclosporinaA	2,5-5 mg/kg/zi	nefrotoxicitate, hepatocitoliză

Asocierile de agenți remisivi dau rezultate superioare monoterapiei, efectele lor terapeutice fiind aditive, adesea sinergice, în timp ce reacțiile adverse nu numai că nu sunt mai mari, dar pot fi chiar mai mici, dozele agenților remisivi folosiți în tratamentul combinat fiind inferioare celor utilizate în monoterapie (19-22).

Terapia biologică

În ultimii ani, descoperirile în domeniul imunopatologiei bolilor reumatice combinată cu progresele în biotehnologie și biologie moleculară au făcut posibilă introducerea terapiilor biologice (23). Terapiile biologice reprezintă folosirea medicamentelor care au ca țintă factori imuni sau genetici cu rol în modularea bolii (23).

Principalii agenți biologici folosiți în practica clinică sunt blocații TNF, anticorpii monoclonali anti CD20 și agenții anti IL-6. Eficiența agenților biologici, folosiți în monoterapie sau terapie combinată, a fost demonstrată în trialurile clinice randomizate (24-32).

Blocații TNF- α

Principalii agenți anti TNF- α utilizați sunt: infliximab, etanercept și adalimumab.

Blocații TNF- α sunt indicați la bolnavii cu PR care este activă (DAS28 > 5,1) și care nu au răspuns la tratamentul cu cel puțin 2 preparate remisive clasice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, unul dintre acestea fiind metotrexat (cu excepția cazurilor în care acesta nu este tolerat sau este contraindicat)(19).

Contraindicațiile blocaților TNF sunt: infecțiile severe, bolile demielinizante, infecțiile cronice, pancitopenia, insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA, neoplasmele, sarcina și alăptarea.

Principalele reacții adverse sunt: reacții adverse acute ale perfuziei, hipersensibilitate de tip întârziat, infecțiile, activarea tuberculozei latente, reacțiile la locul injectării, neoplasmele, fenomene autoimune, tulburări nervoase, cardiovasculare, digestive (1-3,29).

Infliximab este un anticorp monoclonal himeric, 75% uman și 25% murin, alcătuit din regiunea constantă a unei imunoglobuline G1 umane la care s-a fixat regiunea variabilă de la o moleculă de imunoglobulină murină cu specificitate înaltă pentru TNF- α (1-3,23)

Dozele utilizate în PR sunt de 3 mg/kgcorp administrate în perfuzie endovenoasă la momentul inițial, la 2 săptămâni, la 6 săptămâni și apoi din 8 în 8 săptămâni. În cazul

unui răspuns incomplet, se poate crește doza, până la 5 mg/kgcorp sau se poate micșora intervalul dintre administrări la patru-șase săptămâni (19).

Etanercept este o proteină de fuziune recombinată, dimerică, solubilă, coplet umanizată obținută prin inginerie genetică. Este formată din combinarea a două lanțuri identice de receptori recombiinați de TNF- α (p 75- tip I) cu fragmentul Fc al Ig G1 umane (CH2-CH3). Etanerceptul fixează atât TNF- α forma trimerică, forma solubilă și membranară, cât și TNF- β ; nu produce liză celulară (1-3,23). Etanercept se administrează în injecții subcutanate de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână (19).

Adalimumab (ADA) este un anticorp monoclonal Ig G1 complet umanizat anti TNF- α . ADM se administrează în doza de 40 mg la două săptămâni s. c. (19).

Anti IL-6

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat anti receptor IL-6 tip Ig G1. Tocilizumab se administrează în doze de 8 mg/kgcorp i.v. la patru săptămâni (19). Printre efectele adverse se numara infecțiile, creșterea tranzitorie a transaminazelor și colesterolului și neutropenia (3).

Anticorpi monoclonali anti CD 20

Rituximab este un anticorp chimeric monoclonal anti CD20. Este alcătuit dintr-o regiune constanta Ig G1 Fc și regiuni mici variabile ușoare și grele ale fragmentului de anticorp murin, care sunt reactive cu CD 20 uman (1-3). Rituximabul se administrează în doză de 1000 mg în pev care se repetă la 2 săptămâni. Curele de rituximab se efectueaza la 6-9 luni (19). Majoritatea RA apar în timpul perfuziei - febră, dureri de cap, mialgii (30,31). Administrarea glucocorticoizilor scade incidența și severitatea reacțiilor la perfuzie (19). Alte reacții adverse – creșterea riscului de infecții oportunistice, agravarea unei infecții cu VHB.

2. PARTE SPECIALĂ

Introducere

În tratamentul PR au apărut 2 concepte -“fereastră de oportunitate” și “control strâns al bolii”, acestea referindu-se la o perioadă de timp în care ar exista un răspuns eficient la tratament, traducându-se prin remisiune, sau beneficii majore pe termen lung. Introducerea agenților biologici în arsenalul terapeutic al PR, a dus la modificări fundamentale în bine, în ceea ce privește calitatea vieții la pacienții cu PR. Cu toate acestea, există un procent semnificativ de pacienți care nu răspund la tratament, cu răspuns slab, sau cu un răspuns inițial bun dar cu pierderea eficienței în timp, instalându-se rezistența la tratament. În ultimii ani, noi agenți biologici cu alte mecanisme de acțiune sunt disponibili pentru tratamentul bolnavilor cu PR, crescând numărul opțiunilor terapeutice la pacienții care au răspuns indecvat la terapia cu anti TNF- α . Rituximab este un anticorp monoclonal anti CD20 limfocit B. Folosirea rituximabului la pacienții cu forme severe de boală a dus la beneficii semnificative, care susțin utilizarea acestuia în combinație cu DMARDs, la pacienții neresponsivi la medicația anti TNF- α .

În această lucrare am încercat să evaluez durata tratamentului biologic și a răspunsului la tratament, la cei care au schimbat terapia biologică.

Introducerea agenților biologici a condus la necesitatea reevaluării terapiilor deja existente la bolnavii cu PR. Deși noile medicamente antireumatice au un bine stabilit efect asupra sinovitei și progresiei radiologice, utilizarea corticosteroizilor ca medicație asociată, oferă beneficii clinice și întârzie progresia radiologică.

Este binecunoscut faptul că glucocorticoizii sunt utilizați cât de repede posibil pentru a controla boala până la instalarea efectului DMARDs. Folosirea corticosteroizilor însă pe termen lung poate duce la cunoscutele reacții adverse cum sunt osteoporoza, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, infecțiile, tulburările gastro-intestinale, tulburările oculare (cataractă, glaucom), alterarea dispoziției țesutului gras, modificările tegumentare și musculoskeletale etc. Punctul de vedere actual în ceea ce privește această clasă de medicamente este că sunt indispensabile. GC ar trebui administrați atât cât este necesar, dar cât de puțin posibil. De aceea, am încercat să

determin impactul blocaților TNF- α asupra utilizării GC, în vederea scăderii sau întreruperii dozelor de corticosteroid.

Se știe că fumatul este un factor de risc major pentru PR. Fumatul este asociat cu producerea de FR și ACCP și cu manifestări extraarticulare, ca nodulii reumatoizi și vasculita. Studii recente au arătat că fumatul influențează și răspunsul la tratament. În lucrarea de față am încercat să evaluez comparativ răspunsul la tratamentul cu blocații TNF- α , la două loturi de pacienți cu PR, respectiv fumători și nefumători.

Este bine cunoscut rolul trombocitului în patogenia PR. În ultima perioadă, un interes crescut este acordat indicilor trombocitari MPV(volumul plachetar mediu) și PDW (lărgimea distribuției trombocitare). În studiile clinice s-a arătat legătura dintre indicii trombocitari și bolile cardiovasculare și metabolice, aceștia fiind studiați în sindromul coronarian acut, infarctul de miocard, sindromul de ischemie periferică a membrelor inferioare, accidentul vascular cerebral, hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, dislipidemie, diabet zaharat, sindrom metabolic. De asemenea aceste date au fost studiate și în PR cu rezultate contradictorii. În acest studiu, am încercat să evaluez influența tratamentului cu anti TNF- α asupra indicilor trombocitari și să stabilesc eventuale corelații cu parametrii bolii.

2.1 Obiective

Am efectuat patru studii retrospective, pe loturi de pacienți cu PR stabilită conform criteriilor ACR (Colegiului American de Reumatologie), internați în perioada ianuarie 2009 – iunie 2011 în Spitalul Cantacuzino, datele fiind colectate de la inițierea primului agent biologic.

Am urmărit :

- influența fumatului asupra răspunsului la tratamentul cu TNF- α
- evaluarea duratei tratamentului biologic și a răspunsului la tratament la cei care au schimbat terapia biologică
- impactul agenților anti TNF- α asupra utilizării glucocorticoizilor
- influența tratamentului cu blocați TNF asupra indicilor trombocitari

2.2 INFLUENȚA FUMATULUI ASUPRA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL CU BLOCANȚI TNF α LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Fumatul este un factor de mediu cu rol important în dezvoltarea PR. Studii recente au arătat că fumatul influențează și răspunsul la tratament (33-36).

Obiectiv

Obiectivul lucrării este de a evalua influența fumatului asupra răspunsului la tratamentul cu anti TNF- α la un lot de pacienți cu PR.

Material și metodă

Am realizat un studiu retrospectiv pe un lot de 78 de pacienți cu PR, cu diagnosticul stabilit conform criteriilor ACR. Pacienții au fost incluși în două loturi: nefumători și fumători sau foști fumători. Pentru fiecare pacient au fost completate datele demografice, clinice, paraclinice și tratamentul urmat (tabel 2). Datele au fost notate înainte de începerea terapiei biologice, la 3 luni, 6 luni și după un an de tratament. S-a notat activitatea bolii exprimată prin scorul DAS28 inițial și după un an de tratament. Au fost notate prezența diabetului zaharat (DZ), hipertensiunii arteriale (HTA), bolii coronariene ischemice (BCI), dislipidemiei, afectării pulmonare (bronșită cronică, fibroză pulmonară), vasculitei reumatoide, arteriopatiei obliterante a membrelor inferioare (AOMI), osteoporozei.

Analiză statistică

Măsurătorile sunt prezentate ca valori medii $\pm$ deviație standard (DS). Variabilele au fost comparate folosind testele t Student pe eșantioane independente, ANOVA, Chi.test. Toate analizele statistice au fost efectuate folosind programul SPSS 13.0 pentru Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Valorile lui p mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative statistic

Rezultate

Au fost incluși 78 de pacienți, dintre care 40 de nefumători și 38 cu istoric de fumător. Dintre aceștia din urmă, 34 sunt fumători, iar 4 foști fumători.

În ceea ce privește tratamentul urmat, 51 de pacienți au primit tratament cu infliximab (22 fumători și 29 nefumători), 18 cu etanercept (10 fumători și 8 nefumători) și 9 cu adalimumab (6 fumători și 3 nefumători).

Pacienții fumători au avut mai frecvent un nivel educațional ridicat (studii superioare), au fost mai frecvent bărbați (55% față de 15% nefumători ($p=0,001$), mai frecvent FR seropozitivi (89,4% față de 68% ($p=0,05$) și au prezentat mai frecvent noduli reumatoizi (NR) (29% față de 10% ($p=0,04$)). Vârsta medie și durata medie de boală au fost similare în ambele loturi ($p=ns$).

De remarcat că doi pacienți fumători au prezentat vasculită reumatoidă față de nici un pacient nefumător.

Inițial, VSH, CRP și DAS28 au fost similare la fumători și nefumători ($p=ns$). După tratament, în ambele loturi s-a remarcat scăderea semnificativă a markerilor inflamatori și a activității bolii. Markerii inflamatori (VSH, CRP) au scăzut după 3 luni și 6 luni de tratament, diferențele nefiind însă semnificative statistic între fumători și nefumători ($p=ns$). După un an de tratament, VSH și CRP au fost semnificativ mai mari la fumători versus nefumători (VSH= $37,3\pm 27$ mm/h față de $24,7\pm 19$ mm/h respectiv $18,9\pm 18$ mg/l față de $9,2\pm 9$ mg/l, $p=0,03$). Fumătorii au prezentat numărul de articulații dureroase (NAD) și numărul de articulații tumefiate (NAT) mai mare față de nefumători după tratament, dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($4,5\pm 6,6$ față de $3,6\pm 4$ respectiv $3,1\pm 3,5$ față de $2,5\pm 3,8$; $p=ns$). După un an de tratament DAS28 la fumători a fost $4\pm 1,3$ față de $3,4\pm 1$ la nefumători ($p=0,03$). Scăderea DAS28 a fost semnificativ mai mare la nefumători ($p=0,02$). Dintre fumători, după un an de tratament, 8 pacienți (21%) au fost cu formă activă de boală (DAS28 $>5,1$), față de 4 (10%) nefumători ($p=0,018$), iar 5 pacienți (13%) au fost în remisiune (DAS28 $<2,6$) față de 12 (30%) nefumători ($p=0,05$). Persistența pe tratamentul biologic a fost mai mică la fumători față de nefumători (32 ± 21 luni față de 42 ± 22 luni, $p=0,05$).

După un an de tratament, fumătorii au folosit mai frecvent asocieri de DMARD (15 versus 11), au schimbat mai frecvent medicația remisivă asociată (9 versus 5) și au folosit mai frecvent antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)/antialgice zilnic (6 versus 2) și glucocorticoizi (GC) (24 versus 17) față de nefumători, deși diferențele nu au fost semnificative statistic ($p=ns$).

În ceea ce privește reacțiile adverse, trei pacienți nefumători și un pacient fumător au prezentat TBC pulmonar după tratamentul cu infliximab, iar doi pacienți nefumători au prezentat o reacție alergică la administrarea pev.

Discuții

În studiul nostru, inițial, fumătorii și nefumătorii au avut valori similare ale VSH, CRP, DAS28. Cum au arătat și alți autori în studii anterioare (37,38), fumătorii au fost mai frecvent FR seropozitivi și au prezentat mai frecvent noduli reumatoizi ceea ce sugerează o activare imună persistentă la fumători.

Datele din literatură au arătat că fumătorii au un răspuns mai slab la terapia cu blocanți TNF- α față de nefumători (33-36). În studiul nostru, deși fumătorii au avut valori ușor crescute ale VSH și CRP față de nefumători după 3 și 6 luni de tratament, diferențele nu au fost semnificative statistic ($p=ns$). După un an, fumătorii au avut un răspuns mai slab la tratament acesta datorându-se NAD și NAT mai mare ($p=ns$) cât și markerilor inflamatori (CRP=18,9mg/l, VSH=37mm/h, $p<0,05$), ceea ce sugerează o posibilă creștere a nivelului inflamației la fumători. Datele din literatură au arătat că fumătorii au o mai mare necesitate de agenți biologici și de doze mai mari de DMARDs (33,34). Autorii sugerează că fumatul scade potența acestor medicamente fiind necesară creșterea dozei pentru a controla boala (33,34). În lotul nostru, fumătorii au avut un răspuns mai slab la tratamentul cu blocanți TNF- α și au instalat mai repede rezistență la tratament față de nefumători, ceea ce a dus la schimbarea medicației. Fumatul a influențat și răspunsul la tratamentul cu DMARDs clasice (fumătorii au schimbat mai frecvent medicația remisivă asociată și au folosit mai frecvent asocieri de DMARDs).

Răspunsul mai slab la tratament la fumători are probabil mai multe explicații. Una dintre ele ar fi asocierea fumatului cu creșterea producerii de ACCP și FR și cu dezvoltarea unei boli mai severe (37,38). Răspunsul mai slab la tratament se poate datora și interacțiunii dintre fumul de țigară cu farmacodinamica sau farmacocinetica la fumători, de exemplu prin interferarea cu absorbția sau cu un clearance mai rapid al drogului (35,36). În studiul nostru, pacienții fumători au instalat mai repede rezistență la tratamentul cu blocanți TNF- α față de nefumători, durata tratamentului biologic fiind mai mică la fumători față de nefumători (32 ± 21 luni versus 42 ± 22 luni, $p=0,05$).

În ceea ce privește reacțiile adverse, în studiul nostru, deși am găsit o frecvență mai mare a TBC pulmonar și a reacțiilor alergice la pev la nefumători, alți autori au descris o rată similară a reacțiilor adverse la fumători și nefumători (36).

Concluzii parțiale

În lotul studiat, fumătorii au avut un răspuns mai slab la tratamentul cu blocați TNF- α și au instalat mai repede rezistență la tratament față de nefumători, ceea ce a dus la schimbarea medicației.

Fumatul a influențat și răspunsul la tratamentul cu DMARD clasice (fumătorii au schimbat mai frecvent medicația remisivă asociată și au folosit mai frecvent asocieri de DMARD).

După un an de tratament, fumătorii au avut tendința de a folosi doze mai mari de GC față de nefumători.

Este esențială informarea pacientului despre rolul fumatului în dezvoltarea și evoluția sub tratament a PR.

Întreruperea fumatului trebuie recomandată tuturor fumătorilor cu PR.

2.3 EVALUAREA DURATEI TRATAMENTULUI BIOLOGIC LA UN LOT DE PACIENȚI CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Tratamentul cu agenți biologici anti TNF- α a îmbunătățit substanțial așteptările terapeutice la pacienții cu PR. În ciuda eficienței dovedite, există o proporție semnificativă de pacienți care întrerup tratamentul datorită ineficienței, reacțiilor adverse sau pierderii eficienței în timp.

Obiectiv

Obiectivul acestui studiu este de a evalua durata tratamentului biologic și răspunsul la tratament la pacienții care au schimbat tratamentul biologic.

Material și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 90 de pacienți cu PR stabilită conform criteriilor ACR. Au fost notate datele demografice, tratamentul urmat, durata tratamentului biologic (din momentul inițierii până la momentul luării în studiu), persistența la tratament (din momentul inițierii până în momentul schimbării agentului biologic) și activitatea bolii înainte de inițierea primului, celui de-al doilea sau al treilea agent biologic și la 6 luni după tratament, evaluată prin scorul de boală DAS28.

Analiză statistică

Măsurătorile sunt prezentate ca valori medii $\pm$ deviație standard (DS). Variabilele au fost comparate folosind testele t Student pe eșantioane independente, ANOVA, Chi.test; pentru durata tratamentului s-au folosit curbele Kaplan-Meier. Toate analizele statistice au fost efectuate folosind programul SPSS 13.0 pentru Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Valorile lui p mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative statistic.

Rezultate

Din totalul de 90 de pacienți, 70% au fost femei, 76% FR pozitiv, vârsta medie $55,9 \pm 11$ ani, durata medie boală $12,7 \pm 6,6$ ani. 66 de pacienți (73,3%) au urmat tratament cu infliximab, 15 pacienți (16,7%) au urmat tratament cu etanercept și 9 pacienți (10%) cu adalimumab. 85 de pacienți (94%) au asociat DMARDs.

Durata tratamentului la lotul total de pacienți la primul agent biologic a fost de 34 ± 22 luni și a fost similară la cei trei agenți anti TNF- α (infiximab = $36,9 \pm 23$ luni, etanercept = $28,5 \pm 19$ luni, adalimumab = $27,4 \pm 18$ luni).

Durata tratamentului a fost mai mare la nefumători față de fumători (42 ± 22 față de 31 ± 18 , $p=0,05$); s-au exclus cazurile în care s-a schimbat tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

Persistența la primul anti TNF (timpul de la inițierea până la întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse sau ineficienței) a fost de $30,6 \pm 21$ luni față de 39 ± 22 luni ($p=0,05$) la cei care nu au schimbat tratamentul biologic.

Persistența la tratament la cei care au schimbat datorită reacțiilor adverse a fost de 15 ± 12 luni, iar la cei care au schimbat din cauza ineficienței a fost de 35 ± 21 luni ($p<0,001$).

Rata de continuitate la primul agent biologic a fost de 82%, 66 % și 41 % la 1 an, 2 ani respectiv 3 ani.

Durata tratamentului la primul agent biologic a fost semnificativ mai mare la pacienții FR seronegativi față de cei FR seropozitivi ($p=0,001$).

Din totalul de pacienți, 29 (32%) au prezentat reacții adverse (RA), dintre care 23 la infliximab, 3 la etanercept și 3 la adalimumab. Dintre reacțiile adverse cele mai frecvente au fost reacțiile alergice la pev (4), reacțiile cutanate (4), infecțiile (8) și TBC

pulmonar (6). Alte reacții adverse au fost prezența a 2 cazuri de anticorpi antinucleari (ANA), 1 caz de anticorpi anti ADNdc, 1 caz de pleurezie, 2 cazuri de hipotensiune severă, și 1 caz de cefalee, amețeli.

Pacienții care au prezentat RA au fost mai frecvent femei și FR pozitiv ($p=0,01$).

Vârsta a fost mai mare la cei care au asociat GC ($57,8\pm 11,6$ ani față de $52,5\pm 11,4$ ani, $p=0,05$).

50 (55%) din pacienți au schimbat tratamentul biologic, dintre care 30 (60%) cu rituximab și 20 (40%) cu un alt anti TNF- α .

Durata tratamentului la al doilea agent biologic a fost de $20,7\pm 13$ luni. Din totalul de pacienți, 10 au schimbat a doua oară tratamentul biologic, dintre care 7 cu rituximab: 3 etanercept-rituximab, 4 adalimumab- rituximab, iar 3 cu un alt blocant TNF.

La cei care au schimbat a doua oară tratamentul biologic, durata tratamentului a fost de 16 ± 12 luni (15 ± 8 luni pentru rituximab și 20 ± 19 luni pentru anti TNF, $p=ns$), mai mică decât la primul și al doilea agent biologic.

Scăderea DAS28 a fost mai mare la cei care au schimbat tratamentul biologic cu rituximab față de cei care au schimbat cu alt anti TNF ($p < 0,05$).

Discuții

În studiul nostru, un număr semnificativ mai mare de pacienți a urmat tratament cu infliximab în comparație cu etanercept și adalimumab. Aceste diferențe se datorează faptului că infliximab a fost primul anti TNF utilizat. Durata tratamentului la primul agent biologic a fost similară la cei trei blocați TNF α . În ceea ce privește persistența la tratament, studiile publicate până în prezent au descris rezultate diferite în ceea ce privește remanența la tratament la cei trei agenți biologici. Unii autori au descris o persistență mai mare la tratament la infliximab, alții la etanercept și adalimumab, iar alți autori o remanență la tratament similară la cei trei blocați TNF α (39-43). Aceste diferențe ar putea fi datorate caracteristicilor diferite ale loturilor, disponibilității tratamentului, momentului luării în studiu, costurilor diferite, diferențelor în ceea ce privește criteriile de prescripție a tratamentului sau medicației asociate.

În studiul nostru, durata tratamentului la primul agent biologic a fost mai mică la cei FR pozitiv ($p=0,001$), fapt explicat probabil printr-o boală mai agresivă la aceștia

În studiul nostru, durata tratamentului la primul agent biologic a fost mai mică la fumători față de nefumători ($p=0,05$).

Cum au aratat și alți autori în studii anterioare (44), vârsta medie a fost mai mare la cei au urmat tratament cu AIS ($p=0,05$). Utilizarea mai frecventă de GC la pacienții în vârstă se datorează probabil tendinței de a administra un tratament mai puțin agresiv cu DMARDs, din cauza numărului mai mare de comorbidități la pacienții vârstnici (44).

Persistența la tratament la primul agent biologic, a fost mai mică la cei care au schimbat tratamentul datorită RA față de cei care au schimbat datorită ineficienței ($p<0,001$). Cum au arătat și alți autori în studii anterioare, cele mai frecvente reacții la infliximab au fost reacțiile alergice la peșce, infecțiile și TBC pulmonar (1-3,45). În studiul nostru, pacienții care au prezentat reacții adverse au fost mai frecvent femei vârstnice (probabil asociat cu un număr crescut de comorbidități) și FR pozitiv ($p<0,05$).

Concluzii

Durata tratamentului (din momentul inițierii până la momentul luării în studiu) la primul agent biologic a fost similară la cei trei agenți anti TNF- α .

Persistența la tratament (din momentul inițierii până în momentul întreruperii din cauza reacțiilor adverse sau ineficienței) a fost similară la cei trei blocați TNF- α .

Durata tratamentului la primul agent biologic anti TNF- α a fost mai mare la cei FR negativi și nefumători.

Reacțiile adverse și ineficiența sunt cele mai importante motive de a schimba tratamentul biologic. Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite în lotul nostru au fost reacțiile alergice, reacțiile cutanate la locul de injectare, infecțiile și TBC pulmonar.

Dintre tratamentele biologice, infliximabul a fost asociat mai frecvent cu reacții adverse la peșce și TBC.

Scăderea DAS a fost mai mare la cei care au schimbat terapia biologică anti TNF cu Rituximab față de cei care au schimbat cu un alt blocant TNF- α .

Durata tratamentului la al doilea agent a fost similară Rituximab și anti TNF- α .

Durata tratamentului la al doilea și la al treilea agent biologic a fost mai mică față de primul agent biologic.

2.4 EFECTUL TRATAMENTULUI CU BLOCANȚI TNF α ASUPRA UTILIZĂRII GLUCOCORTICOIZILOR ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Studii recente au arătat ca tratamentul cu blocanți TNF α permit reducerea dozelor de corticosteroizi (GC) la majoritatea pacienților (46-48).

Obiectiv

Obiectivul studiului este de a determina impactul agenților anti TNF- α asupra utilizării GC la pacienții cu PR.

Material și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot 64 de pacienți care au asociat corticosteroizi administrați oral la terapia biologică cu blocant TNF α ; au fost notate datele demografice, clinice și doza de GC înainte de tratamentul cu anti TN α și după 6 luni și 1 an de tratament biologic. Doza de GC a fost calculată în echivalent prednison, iar la întreruperea tratamentului cu AIS (antiinflamator steroidian) s-a considerat doza 0.

Analiza statistică

Măsurătorile sunt prezentate ca valori medii $\pm$ deviație standard (DS). Variabilele au fost comparate folosind testele t Student pe eșantioane independente, ANOVA, Chi.test. Toate analizele statistice au fost efectuate folosind programul SPSS 13.0 pentru Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Valorile lui p mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative statistic.

Rezultate

Din totalul de pacienți, 49 (76,5%) au fost femei, 52 (81%) au fost FR pozitivi; vârsta medie a fost 57 ± 10 ani, durata medie de boală a fost de 12 ± 6 ani. Din totalul de pacienți, 22 (34%) au fost fumători. Fumătorii au fost mai frecvent bărbați și FR pozitivi.

Scăderea dozelor de prednison după 6 luni și după 1 an de tratament biologic cu anti TNF α a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$). Doza prednison inițial a fost de $9,6 \pm 4$ mg, după 6 luni $7,4 \pm 3,6$ mg iar după un an de $6,4 \pm 4,5$ mg.

Doza de prednison a fost semnificativ mai mare la fumători față de nefumători după 1 an de tratament ($8,1 \pm 4$ mg față de $5,8 \pm 4$ mg; $p < 0,05$). Bărbații au folosit doze mai mari de GC decât femeile după 6 luni de tratament ($9,7 \pm 3$ mg față de $6,4 \pm 3$ mg; $p < 0,05$) și după un an de tratament ($9,3 \pm 3$ mg față de $5,9 \pm 4$ mg ; $p < 0,05$).

După 6 luni de tratament, 31 (48%) din pacienți au redus dozele; dintre aceștia, 5 (7%) au întrerupt tratamentul cu GC; 8 (12%) au crescut doza, iar restul au rămas cu doză constantă. Din totalul de pacienți 37 (57,8%) au scăzut doza de prednison după 1 an; dintre aceștia, 7 (10,9%) au întrerupt tratamentul cu GC după 1 an; 10 (15%) din pacienți au crescut doza, iar restul au rămas cu doză constantă de prednison.

Discuții

Doze mici de GC sunt administrate, alături de antialgice și AINS, în asociere cu DMARDs, pentru a reduce activitatea bolii și controla simptomele acesteia. Această abordare terapeutică are ca raționament faptul, că o combinație de medicamente cu căi diferite de acțiune, duce la un efect aditiv sau sinergic, în timp ce potențialul reacțiilor adverse rămâne la nivelul asociat cu doza fiecărui component (49). Aceasta înseamnă că un tratament eficient cu GC se face în asociere cu DMARDs, cu o doză cât mai mică de AIS. Studii anterioare au arătat că tratamentul cu blocați TNF- α permite reducerea dozelor de GC la pacienții cu PR (46-48). Studiul nostru a arătat, de asemenea, o scădere semnificativă a dozelor de prednison după 6 luni și 1 an de tratament cu blocant TNF- α . Datele din literatură au arătat că fumătorii folosesc mai frecvent GC decât nefumătorii (34). În studiul nostru, după 1 an de tratament, fumătorii au folosit doze mai mari de glucocorticoizi în comparație cu nefumătorii ($p=0,05$).

Concluzii

Dozele de prednison au scăzut după 1 an de tratament cu anti TNF de la $9,6\pm 4,3$ mg la $6,4\pm 4,5$ mg ($p<0,05$).

În studiul nostru, după 1 an de tratament cu anti-TNF- α , aproximativ 10 % din pacienți au întrerupt tratamentul cu GC, iar la aproximativ 47% din pacienți fost posibilă reducerea dozelor, ceea ce poate reduce riscul pe termen lung legat de comorbidități la pacienții cu PR.

Bărbații au folosit doze mai mari de GC decât femeile, după 6 luni și 1 an de tratament biologic cu anti TNF- α .

În studiul nostru, fumătorii au folosit doze mai mari de GC după 1 an de tratament cu blocant TNF- α în comparație cu nefumătorii ($8,1\pm 4$ mg față de $5,8\pm 4$ mg; $p<0,05$).

Tratamentul biologic cu anti TNF- α permite scăderea dozelor sau întreruperea tratamentului cu GC.

2.5 EFECTUL TRATAMENTULUI CU BLOCANȚI TNF α ASUPRA INDICILOR TROMBOCITARI LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Este cunoscut rolul trombocitului în patogenia PR. Un nou interes este astăzi acordat indicilor plachetari MPV (volumul plachetar mediu) și PDW (lărgimea distribuției plachetare). S-a arătat că MPV este influențat invers de inflamația din PR, deși datele sunt controversate (50-55).

Obiectiv

Obiectivul lucrării este acela de a evalua efectul tratamentului cu blocanți TNF α asupra indicilor trombocitari (MPV și PDW) la pacienții cu PR- naivi la anti TNF α .

Metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe 51 de pacienți consecutivi cu PR stabilită conform criteriilor ACR. Au fost completate datele demografice, clinice și paraclinice, tratamentul urmat. S-a notat prezența bolii coronariene ischemice (BCI), a HTA, dislipidemiei și diabetului zaharat (DZ). Au fost măsurați VSH și CRP ca markeri ai inflamației și activitatea bolii-DAS28 (Disease Activity Score)28. Au fost notate numărul de trombocite și indicii trombocitari -MPV și PDW. Datele au fost analizate înainte de începerea tratamentului cu blocant TNF α și după 6 luni de tratament.

Analiză statistică

Măsurătorile sunt prezentate ca valori medii $\pm$ deviație standard. Variabilele au fost comparate folosind testele Student, Anova, Chi.test. Relațiile dintre diferiți parametri au fost evaluate prin analiza corelațională-metoda Pearson. Toate analizele statistice au fost efectuate folosind programul SPSS 13.0 pentru Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Valorile lui p mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative statistic.

Rezultate

Din totalul de pacienți, 37 (72,5%) au fost femei, vârsta medie a fost $53,39 \pm 12$ ani, durata medie de boală $11,4 \pm 6,6$ ani. Un număr de 39 de pacienți (76,4%) au fost factor reumatoid (FR) seropozitivi și 12 (23,5%) FR negativi.

Din numărul total de pacienți incluși, 35 (68,6%) au primit tratament cu infliximab 14 (27,5%) cu etanercept și 2 (3,9%) cu adalimumab. Terapia cu DMARDs

asociată (ca monoterapie sau în combinații) a rămas stabilă pe parcursul studiului - Metotrexat, Leflunomid, Sulfasalazina, Imuran, Hidroxiclorochin.

Dintre comorbidități 19 pacienți (37,2%) au prezentat HTA, 11 (21,5%) BCI, 20 (39,2%) dislipidemie și 4 (7,8%) DZ tip II.

Înainte de începerea tratamentului cu anti TNF- α , pacienții au prezentat valori crescute ale DAS28, VSH și CRP ($6,05 \pm 1,1$; $51 \text{ mm/h} \pm 22$ respectiv $45 \pm 44 \text{ mg/l}$). Numărul mediu de trombocite a fost $364,56 \pm 120,4 \times 10^3 / \mu\text{l}$, MPV mediu $8 \pm 1,2 \text{ fl}$ (valori normale $7,4-10,4 \text{ fl}$), iar PDW mediu $16,49 \pm 1 \%$ (valori normale $12-16,5\%$).

La nivelul întregului lot de pacienți DAS28 s-a corelat cu VSH ($r=0,487$; $p<0,001$) și cu CRP ($r=0,540$; $p=0,001$); VSH s-a corelat cu CRP ($r=0,830$; $p<0,001$). Numărul de trombocite s-a corelat cu intensitatea inflamației reflectată prin VSH ($r=0,289$; $p=0,04$). Numărul de trombocite s-a corelat negativ cu PDW ($r=-0,456$; $p=0,001$). MPV și PDW nu s-au corelat cu markerii inflamatori sau cu activitatea bolii la lotul total de pacienți.

Din totalul de pacienți, 14 pacienți (27,4%) au prezentat trombocitoză reactivă.

VSH a fost semnificativ mai mare față de cei fără trombocitoză ($p=0,01$), iar PDW mai mic ($p=0,002$). La subgrupul de pacienți cu trombocitoză reactivă, MPV s-a corelat cu CRP la limita semnificației statistice ($r=0,99$; $p=0,051$).

Histograma plachetară a arătat valori crescute ale PDW (PDW mediu $=16,49 \pm 1\%$), iar 20 din pacienți (39,2%) au avut valori peste 16,5 (limita superioară a normalului) - ceea ce reflectă o activare plachetară crescută la acești pacienți. Dintre pacienții cu valori crescute ale PDW, 2 pacienți au fost cu DZ, 10 pacienți cu HTA, 3 cu BCI și 5 pacienți cu dislipidemie.

După 6 luni de tratament cu anti TNF α s-a remarcat scăderea semnificativă a markerilor inflamatori (VSH inițial $51 \pm 22 \text{ mm/h}$; VSH după 6 luni (VSH6l) $26 \pm 19 \text{ mm/h}$; $p<0,001$; CRP inițial $45 \pm 44 \text{ mg/l}$; CRP după 6 luni (CRP6l) $8,7 \pm 14 \text{ mg/l}$; $p<0,001$). VSH6l s-a corelat cu CRP6l ($r=0,832$; $p<0,001$). Activitatea bolii a scăzut de la 6 ± 1 la $3,8 \pm 1,1$ ($p=0,001$). După tratament, numărul de trombocite a scăzut semnificativ statistic de la $364,56 \pm 120 \times 10^3 / \mu\text{l}$ la $304,9 \pm 71 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ($p<0,001$).

MPV a crescut semnificativ statistic (MPV inițial $8 \pm 1,2 \text{ fl}$; MPV după 6 luni (MPV6l) $8,8 \pm 1,6 \text{ fl}$ - $p<0,001$); MPV după 6 luni (MPV6l) s-a corelat negativ cu numărul

de trombocite după 6 luni ($r = -0,388$; $p = 0,005$), ceea ce reflectă relația inversă dintre numărul de trombocite și volumul plachetar mediu observată anterior de alți autori; MPV 6l nu s-a corelat cu VSH6l, CRP6l sau DAS28 după 6 luni (DAS28 6l) la lotul total de pacienți.

Nu s-au notat diferențe semnificative statistic după tratament în ceea ce privește nivelul PDW la întregul lot de pacienți ($PDW_{inițial} = 16,4 \pm 1\%$, PDW după 6 luni (PDW_{6l}) $-16,44 \pm 1,2\%$, $p = ns$). După 6 luni de tratament PDW_{6l} s-a corelat pozitiv cu MPV 6l ($r = 0,619$; $p < 0,001$) și s-a corelat negativ cu numărul de trombocite la 6l ($r = -0,304$; $p = 0,03$).

La subgrupul de pacienți cu trombocitoză reactivă inițial, MPV după 6 luni a fost la limita corelației statistice cu DAS28 6l ($r = 0,80$; $p = 0,051$).

După 6 luni de tratament, numărul de pacienți cu valori crescute ale MPV a crescut de la 1 pacient la 6 pacienți (de la 1,9% la 11,7%). Dintre aceștia, 1 pacient a fost cu BCI, 3 au fost cu dislipidemie și 2 cu HTA.

După 6 luni de tratament, la pacienții hipertensivi PDW_{mediu} a scăzut de la $16,7 \pm 1,3\%$ inițial la $16,1 \pm 1,2\%$ ($p = 0,055$). Inițial, 10 pacienți hipertensivi (52%) au avut PDW peste limita superioară a normalului; după tratament numărul acestora a scăzut la 6 pacienți (31%). Dintre pacienții cu dislipidemie, 3 au avut valori crescute ale MPV și 6 valori crescute ale PDW după tratament.

Discuții

În studiul nostru s-a observat o creștere a MPV după 6 luni de la tratamentul cu blocanți $TNF-\alpha$. Este cunoscut faptul că trombocitele mai mari sunt mai active, eliberând o varietate mai mare de agenți proinflamatori și trombotici. În literatură există date controversate privind MPV la pacienții cu PR. Milavanovic și colab. au relatat scăderea MPV, a CRP, a IL6 și a trombocitelor la 2 ani după tratament (53), punând sub semnul întrebării relația inversă dintre numărul de trombocite și MPV observate de alți autori în PR (56) și BII (57). Kisacic și colab. au raportat valori scăzute ale MPV la pacienții cu PR față de pacienții cu artroză, aceste valori fiind semnificativ mai mari după tratament, rămânând însă scăzute față de grupul de control (52). Yazici și colab. au relatat valori mai mari ale MPV la pacienții cu PR, valori care s-au corelat cu DAS28 și care au scăzut atât după tratamentul cu DMARD clasice cât și după blocanții $TNF-\alpha$ (55). Pe de altă parte,

Gasparyan și colab. au arătat că fumatul și intensitatea inflamației (VSH) s-au asociat independent cu MPV scăzut, în timp ce HTA a fost asociată cu valori crescute ale MPV (58). Recent, Jurcuț și colab. au relatat valori crescute ale PDW la pacienții cu PR, valori care s-au corelat cu valorile fibrinogenului, dar nu cu cele ale VSH sau CRP și valori scăzute ale MPV comparativ cu grupul de control (51).

Discrepanțele observate la aceste lucrări se datorează cel mai probabil modificărilor timp-dependente ale MPV, cât și rolului dual al trombocitului în fiziopatogenia PR (implicare în inflamație și trombogeneză) (50). Superproducția de citokine proinflamatorii și reactanții fazei acute pot interfera cu megacariopoieza la nivelul măduvei osoase ducând la eliberarea de trombocite mai mici la acest nivel (50). Un MPV mai mic ar mai putea reflecta o maturare accelerată și un timp de viață mai scurt în PR activă (54,59,60). Acest lucru nu a fost demonstrat și în alte boli inflamatorii cronice ca BII (57,60); se poate spune deci, că timpul de viață mai scurt al trombocitelor este o caracteristică a PR (60). O altă posibilă explicație a scăderii volumului trombocitelor circulante ar fi că aceasta se datorează consumării plachetelor mari la locul inflamației (membrană sinovială, perete vascular) (50,60). Există și o explicație mai puțin probabilă în legătură cu creșterea numărului de trombocite/scăderea MPV (61) și activitatea bolii în PR- trombocitoza este o caracteristică a hemoragiei cronice, iar în PR ar putea fi secundară hemoragiilor oculte gastrointestinale induse de antiinflamatoare, în special la cei cu boală activă (60).

În studiul nostru s-a observat după 6 luni de tratament scăderea activității bolii, a reactanților fazei acute și trombocitelor. MPV a crescut după 6 luni și s-a corelat negativ cu numărul de trombocite ($p=0.005$) ceea ce corespunde datelor din literatură (50). Numărul de trombocite s-a corelat negativ cu PDW atât inițial ($r=-0,456$; $p<0,001$), cât și după tratament ($r=-0,304$; $p=0,03$). După 6 luni de tratament PDW s-a corelat pozitiv cu MPV ($p<0,001$). În studiul nostru MPV nu s-a corelat cu activitatea bolii sau cu markerii inflamatori. La subgrupul de pacienți cu trombocitoză reactivă, MPV a fost la limita corelației statistice cu CRP ($p=0,051$). După 6 luni de tratament, la pacienții cu trombocitoză, MPV a fost la limita corelației statistice cu DAS28 6l ($p=0,051$). Rezultatele studiului nostru completează datele din literatură în ceea ce privește MPV la pacienții cu PR, cât și efectul tratamentului antireumatic asupra MPV la acești pacienți

(50,52). În studiul nostru, condițiile asociate cu un risc crescut de evenimente trombotice (DZ, dislipidemie, HTA) au influențat indicii plachetari, ceea ce corespunde cu datele din literatură (62-64).

Concluzii

În studiul nostru, după tratament, numărul de trombocite a scăzut, iar MPV a crescut și s-a corelat negativ cu numărul de trombocite.

MPV nu s-a corelat cu markerii inflamatori sau cu activitatea bolii.

Rezultatele studiului nostru completează datele din literatură în ceea ce privește modificările MPV în condiții asociate cu un grad crescut de inflamație.

În studiul nostru, condițiile asociate cu un risc crescut de evenimente trombotice (DZ, dislipidemie, HTA) au influențat indicii plachetari.

Utilitatea indicilor plachetari, astăzi analizați de rutină la analizatoarele automate, precum și asocierea cu activitatea bolii ar trebui în continuare investigată; MPV poate aduce date suplimentare asupra evoluției sub tratament remisiv clasic și biologic al PR.

Concluzii finale

Cele patru studii au permis următoarele concluzii:

1. Fumătorii au avut un răspuns mai slab la tratamentul biologic cu anti TNF- α față de nefumători și au instalat mai repede rezistență la tratament față de nefumători, ceea ce a dus la schimbarea medicației.

2. Fumatul a influențat și răspunsul la tratamentul cu DMARDs clasice (fumătorii au schimbat mai frecvent medicația remisivă asociată și au folosit mai frecvent asocieri de DMARDs).

3. Durata tratamentului (de la momentul inițierii până la momentul luării în studiu) la primul anti TNF- α a fost similară celor trei agenți.

4. Durata tratamentului la primul agent biologic a fost mai mare la pacienții factor reumatoid negativi și la nefumători.

5. Persistența la tratament (de la momentul inițierii până în momentul schimbării tratamentului biologic) a fost similară la cei trei agenți anti TNF- α .

6. Reacțiile adverse și ineficiența au fost cele mai importante motive de a schimba tratamentul biologic, cele mai frecvente reacții adverse fiind reacțiile alergice, reacțiile cutanate la locul de injectare, infecțiile și TBC pulmonar. Dintre tratamentele biologice, infliximabul a fost asociat mai frecvent cu reacții adverse la peș și TBC.

7. Scăderea scorului DAS28 a fost mai mare la cei care au schimbat cu Rituximab față de cei care au schimbat cu un alt anti TNF- α .

8. Durata tratamentului la al doilea și la al treilea agent biologic a fost mai mică în comparație cu primul anti TNF- α .

9. Dozele de prednison au scăzut după 1 an de tratament cu blocant TNF- α de la $9,6 \pm 4,3$ mg la $6,4 \pm 4,5$ mg ($p < 0,05$).

10. După 1 an de tratament cu blocați TNF- α , aproximativ 10 % din pacienți au întrerupt tratamentul cu glucocorticoizi, iar la aproximativ 47% din pacienți a fost posibilă reducerea dozelor.

11. Fumătorii au folosit doze mai mari de glucocorticoizi după 1 an de tratament cu anti TNF- α în comparație cu nefumătorii ($8,1 \pm 4$ mg față de $5,8 \pm 4$ mg, $p < 0,05$).

12. Bărbații au folosit doze mai mari de corticosteroizi decât femeile, după 6 luni și 1 an de tratament biologic cu anti TNF- α .

13. Tratamentul biologic cu anti TNF- α a permis scăderea dozelor sau întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi, reducând astfel riscul reacțiilor adverse ale acestora.

14. După tratament, numărul de trombocite a scăzut, iar MPV a crescut și s-a corelat negativ cu numărul de trombocite.

15. MPV nu s-a corelat cu markerii inflamatori sau cu activitatea bolii.

16. Rezultatele studiului nostru completează datele din literatură în ceea ce privește modificările MPV în condiții asociate cu un grad crescut de inflamație.

17. În studiul nostru, condițiile asociate cu un risc crescut de evenimente trombotice (DZ, dislipidemie, HTA) au influențat indicii plachetari.

18. Utilitatea indicilor plachetari, astăzi analizați de rutină la analizatoarele automate, precum și asocierea cu activitatea bolii ar trebui în continuare investigată; MPV poate aduce date suplimentare asupra evoluției sub tratament remisiv clasic și biologic al PR.

Bibliografie selectivă

1. Ionescu R – Esențialul în Reumatologie, Ed. a 2- a revizuită, Editura Amalteea, 2007, 161-183, 214- 246
2. Ciurea P, Reumatologie, Ed. Medicală Universitară, Craiova, 2007, 119-188
3. Kelley's Textbook of Rheumatology, ed 8-a, 2008, vol I: 259-433, 863-962, vol II: 1035-1149
4. Popescu E, Ionescu R - Compendiu de Reumatologie, Ed. Tehnică București, 1999, 95, 116-140, 223-247
5. Plant D, et al. - The role of rheumatoid arthritis genetic susceptibility markers in the prediction of erosive disease in patient with early inflammatory polyarthritis: results from the NORFOLK arthritis register, *Revista Română de Reumatologie*, 2010, 20 (4) 227-233
6. Baka Z, Buzás E, György Nagy G - Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together, *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:238
7. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H - Morphology and Functional Roles of Synoviocytes in the Joints, *Arch. Histol. Cytol.* 2000, 63 (1); 17-31
8. Palmer DG, Hogg N, Revell PA- Lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes, macrophages and platelets in synovium involved by rheumatoid arthritis. A study with monoclonal antibodies. *Pathology*. 1986;18(4):431-7.
9. Goronzy JJ, Weyand CM - Rheumatoid Arthritis, vol 3, Karger, 2001, 168-250
10. Kay J, Calabrese L - The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 2004;43(Suppl. 3):iii2–iii9
11. Frank C, et al. - The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria For the Classification of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis and Rheumatism*, 1988, 31(3), 315-324
12. Aletaha D, et al. - 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative , *Arthritis&Rheumatism*, 2010, 62(9), pp 2569–2581
13. Gherasim L- Medicina Internă, vol I, Ed. Medicală, 1995, 485 - 496
14. Păun R - Tratat de Medicină Internă, Ed Medicală , București, 1999 : 670-770
15. Predețeanu D, Vărzaru L, Bălănescu A, Bojincă V, Opreș D, Vlad V, Berghea F, Abobului M, Constantinescu C, Ionescu R- Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies--activity markers in rheumatoid arthritis. *J Med Life*. 2009 Jan-Mar;2(1):36-41.
16. Bolog N, Andreisek G, Weishaupt D – Rezonanța magnetică în diagnosticul precoce al artritei reumatoide, *Revista Română de Reumatologie*, 2005, 14(3), p : 115-161
17. Șuța M, Matei L - Antiinflamatoarele nesteroidiene și riscul de evenimente trombotice cardiovasculare. *Revista Română de Reumatologie*, 2006, 15(2-3), p :67-74
18. Kirwan JR - The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jul 20;333(3):142-6.
19. Boloșiu H, Ionescu R, Chiriac R, Georgescu L, Rednic Șuța M, Codreanu C - Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide, *Revista Română de Reumatologie*, 2011, 20 (1), p:36-53
20. Șuteanu Ș, Ivan D, Mihai C- Tratamentul remisiv ('de fond') al poliartritei reumatoide - stadiul actual- EMCB, 2007
21. Bojincă M, et al. - Asocieri ale tratamentului de fond în poliartrita reumatoidă. *Revista de Reumatologie*, 1997; 5:17-25.
22. Șuteanu Șt, Bojincă M - Progrese recente în tratamentul poliartritei reumatoide. *Revista de Reumatologie*, 1999; 7: 5-14
23. Bohenke WH, et al.- Biologics in General Medicine, Springer, Frankfurt 2007, 5-40
24. Maini R, et al. - Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group, *Lancet*. 1999 ;354(9194):1932-9.

25. Smolen J, Van Der Heijde D, et al. - Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial, *Arthritis Rheum.* 2006 ;54(3):702-10
26. Nordström D, et al. - Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience, *Rheumatol Int*, 2006, 26.P741-748
27. Roșca C, Lungu C, Berghea F, Abobului M, Vlad V, Bojincă V, Opriș D, Negru M, Constantinescu C, Predeteanu D, Ionescu - Experiența clinică cu adalimumab în boli reumatice inflamatoare , *Revista Română de Reumatologie*, 2010, 19 (2), p: 113-117
28. Dumitrescu M, Mihai C, Bojincă M, Ion A, Macovei L, Mogoșan C, Milicescu M, Shorab A, et al. - Importanța inițierii mai timpurii a tratamentului anti-TNFalfa în poliartrita reumatoidă, în practica clinica curentă - un studiu de cohortă , *Medicina Modernă*, 2010,17 (1), 2
29. Filipescu I, Baltariu D – Evaluarea infecțiilor severe la pacienții cu boli reumatismale inflamatoare tratată cu blocanții factorului de necroză tumorală alfa- studiu multicentric observațional retrospectiv, *Revista Română de Reumatologie*, 2011, 20(3), 182-9
30. Teng Y- Targeted therapies in rheumatoid arthritis: Focus on rituximab, *Biologics: Targets & Therapy*, 2007:1(4) 325–333
31. Vollenhoven RF, Emerz P - Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis, *Revista Română de Reumatologie*, 2010, 19(1), 20-30
32. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. -Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50:1761-1769
33. Matthey D, et al- Relationship Between Pack-year History of Smoking and Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis, *J Rheumatol*, 2009;36:1180-7
34. G. Westhoff G, Rau R, Zink A, et al. - Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group, *Rheumatology* 2008;47: 849–854
35. Saevarsdottir S, et al. - Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts, *Arthritis Rheum.* 2011, 63(1):26-36
36. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, et al. - Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558-65
37. Masdottir B, Jónsson T, Manfredsdottir V, et al. - Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1202-1205
38. Wolfe F - The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol.* 2000, Mar;27(3):630-7
39. Yazici Y, Krasnokutsky S, et al. - Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:907-13.
40. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P - Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden, *Arthritis Res Ther* 2006;8:R174
41. Du Pan SM, et al. - Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis., *Arthritis Rheum* 2009;61:560-8
42. Markenson A, et al. - Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry, *J Rheumatol.* 2011 ;38(7):1273-81
43. Flendrie M, et al. - Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis.* 2003 Nov;62 Suppl 2:ii30-3
44. Ibañez M, Ortiz AM, et al. - A rational use of glucocorticoids in patients with early arthritis has a minimal impact on bone mass, *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R50.

45. Antoni C, Braun J - Side effects of anti-TNF therapy: Current knowledge, *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28):S152-S157
46. Naumann L, Huscher D, Detert J, et al. - Antitumour necrosis factor {alpha} therapy in patients with rheumatoid arthritis results in a significant and long-lasting decrease of concomitant glucocorticoid treatment, *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 1934 – 6 .
47. Seror R, et al. - Glucocorticoid sparing effect of tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis in real life practice, *Clin Exp Rheumatol*. 2009 ;27(5):807-13
48. Nilsson AC, Christensen A, Junker P, et al. - Tumour necrosis factor- α inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis, *Dan Med Bul* 2011;58(4):A4257
49. Buttgerit F - Do the treatment with glucocorticoids and/or the disease itself drive the impairment in glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*, 2011, 70:1881-1883
50. Gasparyan AY, Sandoz A, et al. - Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- α therapy. *Rheumatol Int*. 2010 Jun;30(8):1125-9
51. Jurcuț C, Jurcuț R, et al. - Platelet histogram indices and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rom J Intern Med*. 2010;48(1):51-5.
52. Kisacik B, Tufan A, et al. - Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 ;75(3):291-4.
53. Milovanovic M, Nilsson E, et al. - Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2004 May;343(1-2):237-40.
54. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. - Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int* (2011) 31:153–164.
55. Yazici S, Yazici M, et al. - The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010;21(2):122-5.
56. Baynes RD, Lamparelli RD, et al. - Platelet parameters. Part II. Platelet volume-number relationships in various normal and disease states. *S Afr Med J*. 1988 Jan 9;73(1):39-43.
57. Güçlü M, Sakallı H, et al. - Mean Platelet Volume may be Reflects the Disease Activity of Ulcerative Colitis. *Eur J Gen Med* 2010;7(3):259-263.
58. Gasparyan AY, et al. - Determinants of mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis. *Oxford Journals of Medicine Rheumatology*. 2010 ;Vol 49:suppl 1
59. Cipil H, Kargili A, et al. - Thrombosis and Thrombocytosis in a Thousand Rheumatologic Cases. *The New Journal of Medicine* .2011;28: 38-42.
60. Farr M, et al. -Thrombocytosis of active rheumatoid disease, *Ann.Rheum. Dis*. 1983;42:545–9
61. Baynes RD, et al. - Platelet parameters. Part II. Platelet volume-number relationships in various normal and disease states. *S Afr Med J*. 1988 Jan 9;73(1):39-43.
62. Varol E, Akcay S, et al. - M. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;45(1):67-72.
63. Jindal S, Gupta S, et al. - Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology*. 2011 Mar;16(2):86-9.
64. Grotto H, Noronha J - Platelet larger cell ratio (P-LCR) in patients with dyslipidemia, *Clinical & Laboratory Haematology*, 2004, 26, (5), p347–349