

# EFFETTI DELLA TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI ANTI TNF-ALFA SULL'INDICE ATEROGENICO IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

**LUIGI DE STEFANO, PIA MORASSI, LUIGI CATTIN**

*S.S. di Reumatologia, S.C. 3° Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste, Ospedale di Cattinara, Trieste*

## SOMMARIO

Lo studio osservazionale retrospettivo, condotto su un gruppo di pazienti affetti da artrite reumatoide diagnosticata in accordo con i criteri ACR, trattati con inibitori di TNF- $\alpha$  e confrontati con un gruppo in terapia con DMARDs appaiato per caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche, è giunto alle seguenti conclusioni:

- l'indice aterogenico si riduce nel tempo in modo analogo nel gruppo trattato con anti TNF-alfa vs DMARDs;
- il colesterolo HDL aumenta nel tempo, in modo statisticamente significativo, nei pazienti trattati con anti TNF, in modo non dissimile da quanto osservato nel gruppo in terapia con DMARDs;
- il DAS 28, espressione di attività della malattia reumatica, si riduce progressivamente nei pazienti trattati con farmaci biologici, in modo simile alla riduzione operata dai DMARDs;
- la PCR si riduce in maniera sostanzialmente simile con i farmaci biologici e i DMARDs;
- è presente in entrambi i gruppi una relazione inversa, statisticamente significativa, tra aumento di HDL-C e riduzione degli indici di flogosi e di attività della malattia reumatica.

L'aumento di HDL-C e la riduzione dell'indice aterogenico ottenuti con gli inibitori del TNF- $\alpha$  non rappresentano dunque effetti diretti, ma mediati dalla loro azione sulla flogosi sistemica, in modo analogo a quanto avviene nel gruppo in terapia con DMARDs.

**Parole chiave:** artrite reumatoide, indice aterogenico, farmaci anti TNF-alfa, DMARDs.

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica delle articolazioni ad eziologia non del tutto definita, con una

prevalenza media nella popolazione mondiale dello 0,5-1% circa; l'incidenza aumenta con l'età fino a raggiungere un *plateau* a partire dai 60 anni (1). Sia la prevalenza che l'incidenza sono da due a quattro volte più elevate nel sesso femminile ed anche la sintomatologia è più severa nelle femmine rispetto ai maschi (1, 2). La storia naturale dell'AR, sintetizzata nelle fasi iniziali

*Indirizzo per la corrispondenza*

Prof. Luigi Cattin  
S.C. 3° Medica  
Ospedale di Cattinara  
Strada di Fiume, 447 - 34149 Trieste  
E-mail: cattin@units.it

o di induzione (*initiation*), mantenimento (*perpetuation*) e distruzione tissutale (*terminal destruction*), è stata oggi rivisitata alla luce delle nuove acquisizioni in campo immunologico, che propongono un ruolo centrale per l'immunità non specifica nella realizzazione delle tre fasi (2).

I pazienti affetti da AR presentano una aspettativa di vita ridotta di 5-15 anni rispetto alla popolazione sana, largamente attribuibile alle malattie cardiovascolari. Vi è generale consenso nel quantificare l'aumento di mortalità e morbilità cardiovascolare in circa 2-3 volte rispetto alla popolazione generale (3-5).

Alla base di questi dati epidemiologici sembra esservi un processo di aterosclerosi accelerata, il cui primo gradino è la disfunzione endoteliale causata dalla flogosi cronica (6). I mediatori dell'infiammazione, come il TNF- $\alpha$  e l'interleuchina 1 (IL-1), aumentano la captazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) da parte dell'endotelio e il loro accumulo nei macrofagi con formazione delle cosiddette *foam cells* (6, 7); la lesione tende a progredire fino alla formazione di una placca, la cui attivazione causa la rottura del cappuccio fibroso e la trombosi, responsabile dei quadri clinici della sindrome coronarica acuta. Il trattamento con farmaci biologici anti-TNF-alfa potrebbe ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari, tramite la riduzione della infiammazione sistemica (7-9).

In tale contesto, alcuni studi hanno indagato le modificazioni dell'assetto lipidico in corso di terapia con farmaci biologici, ma i risultati non sono univoci e soprattutto mai comparati con i tradizionali "Disease-Modifying Antirheumatic Drugs" (DMARDs) (10-12). Abbiamo dunque effettuato uno studio retrospettivo sul comportamento dell'indice aterogenico e del colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL-C)

di una coorte di pazienti affetti da AR, in trattamento per almeno 4 anni consecutivi con farmaci biologici comparandone i risultati con quelli dei DMARDs. Ci siamo limitati ad esaminare le variazioni della colesterolemia totale e HDL, necessari a definire l'indice aterogenico, perché questi parametri sono meno soggetti a variabilità ambientale; non è stata ricavata la colesterolemia LDL perché non è noto se e come la flogosi cronica influenza il rapporto trigliceridi/colesterolo nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL).

## MATERIALI E METODI

### *Gruppo esaminato*

Lo studio retrospettivo è stato condotto su un gruppo di 151 pazienti (124 femmine e 27 maschi) affetti da AR, in accordo con i criteri proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) (1): 95 soggetti (16 maschi, 79 femmine) trattati con farmaci biologici anti TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept ed adalimumab) sono stati confrontati con altri 56 (11 maschi, 45 femmine), appaiati per sesso, età e gravità del quadro clinico, trattati con DMARDs tradizionali (methotrexate, sulfasalazina, leflunomide). Sono stati selezionati pazienti in trattamento con biologici o DMARDs tradizionali da almeno 4 anni, nel periodo di tempo compreso tra gennaio 2001 e luglio 2010, i cui dati sono stati rilevati con cadenza annuale. Tutti i pazienti esaminati afferivano alla Struttura Semplice di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste e provenivano, senza eccezioni, dalla città o dalla provincia di Trieste.

### *Metodi*

Dalle cartelle cliniche ambulatoriali sono stati ricavati i seguenti parametri:

- colesterolemia totale (CT) e HDL (HDL-

- C), dosati con metodi standardizzati;
- indice aterogenico, come rapporto CT/HDL-C;
  - proteina C-reattiva (PCR), dosata con metodi standardizzati;
  - attività di malattia: il cosiddetto “*Disease Activity Score*” - DAS 28”, che include il conteggio di 28 articolazioni interessate dalla malattia (tumefazione e dolore) (13).

Il laboratorio è fornito di controlli certificati, interni ed esterni, di qualità ed opera in un Ospedale accreditato dalla *Joint Commission International*.

### Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita mediante software statistico SPSS (versione 11.0).

Le variabili di tipo continuo sono state sintetizzate utilizzando la media come misura di tendenza centrale e la deviazione standard (SD), come misura di dispersione. Le variabili continue sono state esaminate mediante il test di Kolmogorov-Smirnov per verificarne la distribuzione. Le variabili parametriche sono state confrontate mediante il test t di Student e le variabili non parametriche mediante il test U di Mann-Whitney. Le variabili discrete sono state confrontate mediante il test del  $\chi$  quadro. È stato calcolato il coefficiente r di correlazione per dati appaiati. È stata accettata una significatività statistica di  $p \leq 0,05$ .

## Risultati

### Caratteristiche dei gruppi

I pazienti dei due gruppi presentavano caratteristiche sostanzialmente sovrapponibili per età, sesso, attività lavorativa, fumo, parametri antropometrici e comorbidità. Inoltre, vi era una percentuale sovrapponibile di pazienti in trattamento con statine (4,3% vs 4,5%).

Il gruppo in trattamento con farmaci biologici presentava età media di  $67 \pm 12$  anni, durata media di malattia di 4,6 anni e DAS 28 di  $5,5 \pm 1$ ; nel gruppo in DMARDs l'età media era  $68 \pm 13$  anni, la durata media di malattia 4,8 anni e il DAS 28 di  $4,9 \pm 1$ , statisticamente non differenti dal gruppo precedente. Tali dati sono riassunti in *tabella 1*.

### Variazione dell'indice aterogenico

Il grafico riportato in *figura 1* mostra la variazione dell'indice aterogenico nei soggetti in trattamento con anti TNF- $\alpha$  vs DMARDs.

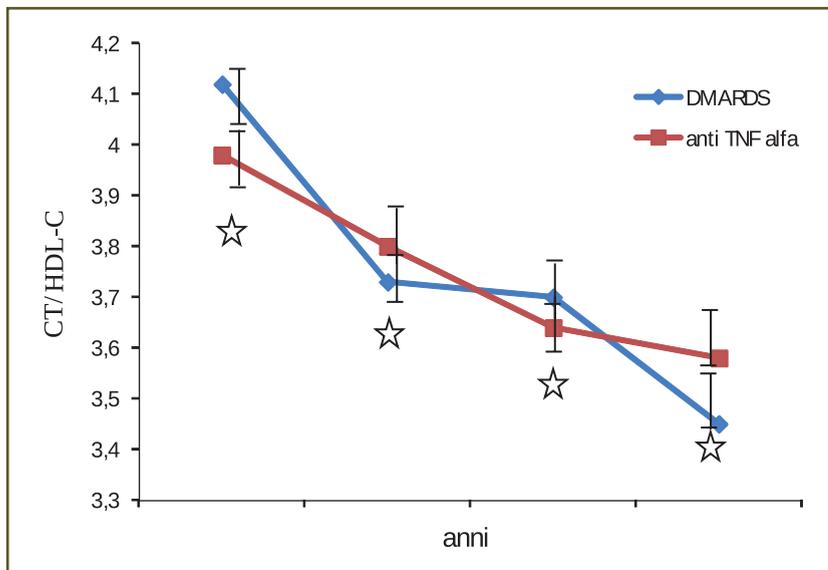
Il rapporto CT/HDL-C, che costituisce l'indice aterogenico, si riduce progressivamente in modo statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) nei 2 gruppi, senza differenze statisticamente significative nel confronto tra loro.

### Variazioni del colesterolo HDL

Sono state studiate le variazioni di HDL-C nei 2 gruppi; abbiamo focalizzato l'attenzione sul colesterolo HDL per gli stretti

**Tabella I - Caratteristiche demografiche e impiego di statine del gruppo trattato con anti TNF- $\alpha$  e con DMARDs.**

	Anti-TNF	DMARDs	Significatività ( $p < 0,005$ )
Età (anni)	67,3	67,7	0,857
Femmine %	83	80,4	0,686
Uso statine %	4,3	5,4	0,757



**Figura 1** - Variazione nel tempo dell'indice aterogenico nei 2 gruppi in terapia rispettivamente con anti TNF- $\alpha$  e DMARDs; \* $p < 0.05$  significatività della variazione nel tempo.

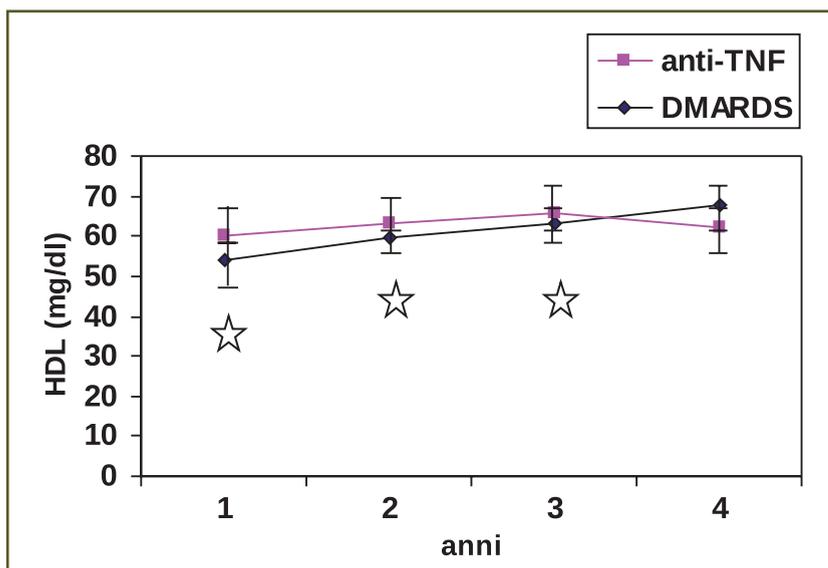
rapporti tra lipoproteine ad alta densità (HDL) e infiammazione.

Come si può vedere nella *figura 2*, il colesterolo HDL aumenta significativamente nel tempo con una curva a plateau, che raggiunge il suo acme al terzo anno di terapia; il confronto tra i 2 gruppi non mostra differenze di comportamento in relazione alla terapia con anti TNF- $\alpha$  o DMARDs.

#### Variazione del DAS 28

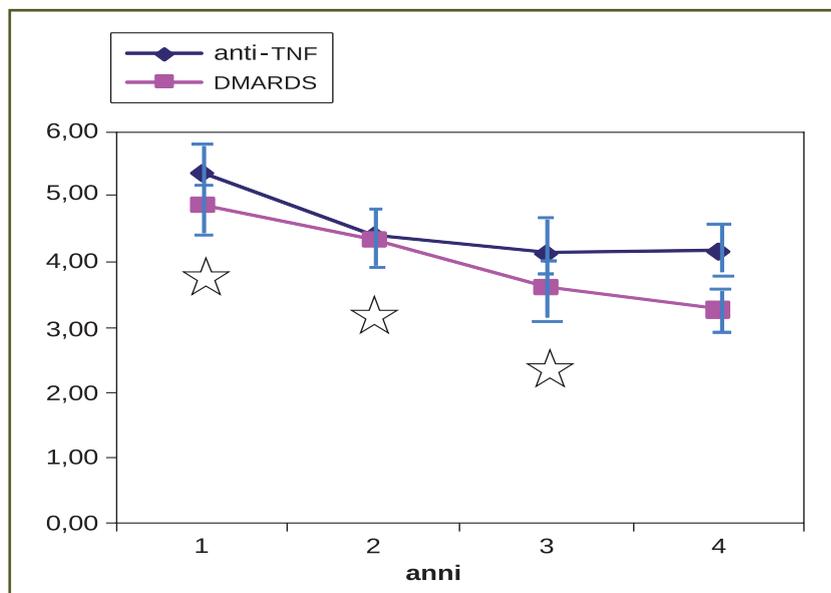
Sono state analizzate le variazioni dell'indice DAS 28, parametro clinico di attività della malattia reumatica, nei pazienti in trattamento con farmaci anti TNF- $\alpha$  vs. DMARDs.

L'osservazione che la curva di distribuzione di DAS 28 si distribuisce in modo non normale nella coorte, ha imposto pre-



**Figura 2** - Variazione nel tempo del colesterolo HDL nei 2 gruppi in terapia rispettivamente con anti TNF- $\alpha$  e DMARDs; \* $p < 0.05$  significatività della variazione nel tempo.

**Figura 3** - Variazione nel tempo del DAS 28 nei 2 gruppi in terapia rispettivamente con anti TNF- $\alpha$  e DMARDs; \* $p \leq 0.05$  significatività della variazione nel tempo.



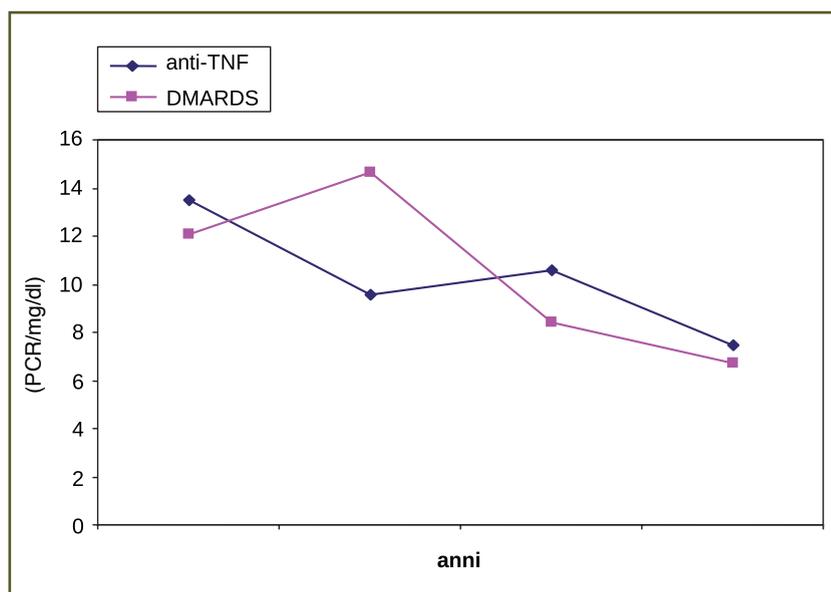
liminariamente la trasformazione logaritmica dei dati.

Come si può vedere nella *figura 3*, l'indice DAS 28 si riduce progressivamente, senza differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi; alla fine del 4° anno di terapia il DAS 28 tende a ridursi maggiormente nel gruppo in DMARDs.

#### Variazione della PCR

La *figura 4* riporta le variazioni della Proteina C Reattiva (PCR) nei 2 gruppi di trattamento. Anche in questo caso, si assiste alla riduzione nel tempo di questo indice di infiammazione, ad eccezione del 2° anno di terapia in cui la PCR mostra una tendenza all'aumento nel gruppo in

**Figura 4** - Variazione nel tempo di PCR nei 2 gruppi in terapia rispettivamente con anti TNF- $\alpha$  e DMARDs; le curve si discostano significativamente ( $p \leq 0.05$ ) al 2° anno di terapia.



DMARDs, discostandosi in modo statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) rispetto al gruppo in terapia con farmaci biologici.

#### *Coefficienti di correlazione*

In entrambi i gruppi è presente una correlazione inversa ( $r=0,34$ ), statisticamente significativa ( $p \leq 0,005$ ), tra HDL-C e DAS 28. Analoga correlazione inversa ( $r=0,38$ ), statisticamente significativa ( $p \leq 0,005$ ), si è osservata tra HDL-C e PCR.

## DISCUSSIONE

Lo studio si proponeva di valutare le variazioni nel tempo di *marker* surrogati di aterosclerosi in un gruppo di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR), diagnosticata in accordo con i criteri ACR (1), trattati con farmaci biologici anti TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept ed adalimumab) in confronto con i tradizionali DMARDs (methotrexate, sulfasalazina, leflunomide). Come abbiamo premesso nell'introduzione, ci siamo limitati ad esaminare le variazioni della colesterolemia totale e HDL, perché questi parametri sono meno soggetti a variabilità ambientale rispetto ai trigliceridi plasmatici e non è noto se e come la flogosi cronica influenza il rapporto trigliceridi/colesterolo nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) per il calcolo di LDL-colesterolo. Negli studi di carattere retrospettivo è indispensabile scegliere in modo corretto il gruppo da esaminare: abbiamo selezionato soggetti in cui la malattia reumatica fosse il problema clinico prevalente, escludendo coloro che avevano presentato in anamnesi episodi riferibili ad ischemia sintomatica; il gruppo di confronto è rappresentato da pazienti in trattamento continuo, per almeno 4 anni, con DMARDs ed è sovrapponibile a quello trattato con farmaci biologici. In questo modo abbiamo ridotto le probabilità che i

risultati siano inficiati da differenze di età, sesso, BMI. Oltre alle somiglianze demografiche e antropometriche, la selezione ha operato in modo che i 2 gruppi non presentassero indici di malattia reumatica e di flogosi statisticamente differenti all'inizio dello studio e che vi fosse una percentuale sovrapponibile di pazienti in trattamento con statine (4,3% vs 4,5%). L'osservazione più importante è la diminuzione statisticamente significativa dell'indice aterogenico nel gruppo in trattamento con biologici, sovrapponibile a quello trattato con DMARDs: si tratta di un indicatore molto probante di rischio cardiovascolare (14), rappresentando il rapporto tra il carico di lipoproteine a bassa densità (LDL) sulla placca ateromasica e la quota di colesterolo libero sottratto alle *foam cell* della parete arteriosa dalle HDL e trasportato in modo inverso al fegato. Nel contempo si è osservato l'aumento, progressivo nel tempo, di HDL-C, che raggiunge il plateau al 3° anno di terapia, in modo parallelo nei 2 gruppi esaminati. Si può dunque concludere che gli inibitori del TNF- $\alpha$  diminuiscono progressivamente nel tempo, in modo statisticamente significativo, l'indice aterogenico ed aumentano, in modo ugualmente significativo, i livelli plasmatici di HDL-C; questi effetti non sono dissimili da quanto si verifica con i più tradizionali DMARDs, a conferma che l'influenza dei farmaci antireumatici sulle HDL e sull'indice aterogenico non è diretta, ma che si tratta di un effetto secondario alla riduzione della flogosi e dei segni clinici di malattia, che ne rappresentano l'azione diretta. A riprova di questa osservazione, gli indici di attività della malattia (DAS 28), così come quelli di flogosi (PCR), hanno mostrato una correlazione inversa, statisticamente significativa, con il colesterolo HDL. Nella parte introduttiva abbiamo sottolineato in particolare il rischio cardiova-

scolare aumentato nei pazienti con artrite reumatoide (3-5), che raramente muoiono per le sequele dirette della malattia, bensì per lo sviluppo progressivo di una grave aterosclerosi polidistrettuale tale da determinare la comparsa di sindrome coronarica acuta (15, 16). In questi malati diventa dunque prioritaria la prevenzione primaria dell'aterosclerosi attraverso modificazioni virtuose dello stile di vita e l'impiego precoce di farmaci attivi sul metabolismo lipidico. Alla domanda se i nuovi farmaci biologici dell'artrite reumatoide e i più tradizionali DMARDs sono efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare, la risposta è sicuramente affermativa (7, 8, 12, 17). Alla domanda se i nuovi farmaci biologici sono più efficaci rispetto ai vecchi DMARDs nel ridurre il rischio cardiovascolare, la risposta è probabilmente negativa. Si tratta infatti di un'azione secondaria rispetto all'effetto principale, che riducendo la flogosi riduce il rischio cardiovascolare mediante l'aumento del colesterolo HDL. Qual è la compatibilità biologica di questi risultati? È noto che le malattie infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide, causano aumento nel sangue circolante delle proteine della flogosi, tra cui Serum Amyloid A (SAA) trasportata specificamente dalle HDL (18). Si spiega dunque come l'aumento in circolo di SAA si accompagni ad una caduta della concentrazione plasmatica di HDL e come la sua riduzione con i farmaci antireumatici aumenti la concentrazione plasmatica delle HDL. Da rilevare infine il comportamento curioso, apparentemente inatteso, dell'indice DAS 28, tendenzialmente maggiore nel 4° anno di osservazione nel gruppo trattato con anti TNF- $\alpha$ . Una spiegazione plausibile di questo fenomeno può risiedere nel fatto che, nonostante la somiglianza statistica tra pazienti trattati con farmaci biologici e quelli in DMARDs, il reumatologo riserva

i più recenti (e di gran lunga più costosi) anti TNF- $\alpha$  a coloro che hanno fallito la terapia con DMARDs o che presentano all'esordio un quadro clinico più severo ed erosioni ossee precoci.

In conclusione, l'aumento del colesterolo HDL e la riduzione dell'indice aterogenico non rappresentano un effetto diretto degli inibitori del TNF- $\alpha$  sul metabolismo lipidico, ma si tratta di azioni mediate della riduzione della flogosi sistemica, in modo analogo a quanto avviene con i tradizionali DMARDs.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2569-81.
2. Hazes JM, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 14: 381-90.
3. Maradit Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 722-32.
4. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Canuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003; 107: 1303-7.
5. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 952-5.
6. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J, et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 804-9.

7. Wijbrandts CA, van Leuven SI, Boom HD, Gerlag DM, Stroes EG, Kastelein JJ, Tak PP. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1316-21.
8. Gonzalez A, Maradit-Kremers H, Crowson CS, Gabriel SE. Survival trends and risk factors for mortality in rheumatoid arthritis. *Int J Adv Rheumatol*. 2005; 3: 38-46.
9. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010; 55: 333-8.
10. Cugno M, Ingegnoli F, Gualtierotti R, Fantini F. Potential effect of anti-tumour necrosis factor-alpha treatment on reducing the cardiovascular risk related to rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8: 285-92.
11. Jamnitski A, Visman IM, Peters MJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE, Nurmohamed MT. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1929-33.
12. Pollono EN, Lopez-Olivo MA, Lopez JA, Suarez-Almazor ME. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 947-55.
13. Hansel B, Bruckert E. Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Effect of the disease and of drug therapy. *Ann Endocrinol*. 2010; 71: 257-63.
14. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F, Veys EM, Mielants H, De Clerck L, Peretz A. DAS28 reflects best the physician's clinical judgement of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7: 1063-71.
15. Dobiášová M, Frohlich J, Sedová M, Cheung MC, Brown BG. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res*. 2011; 52: 566-71.
16. Mirjafari H, Al-Husain A, Bruce IN. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22: 296-301.
17. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2737-45.
18. Hansel B, Bruckert E. Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Effect of the disease and of drug therapy. *Ann Endocrinol*. 2010; 71: 257-63.
19. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanism of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 583-596.

