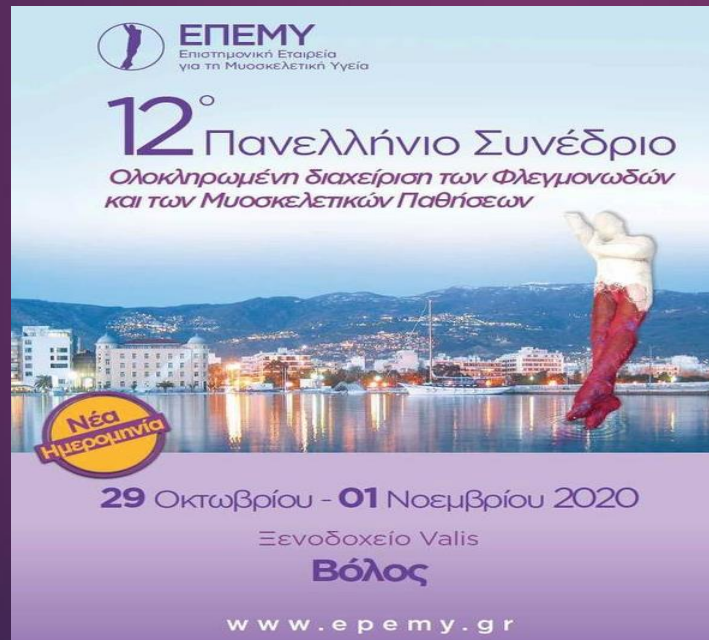


«Φάρμακα που μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΡΑ»



Κωνσταντίνα Ζουπίδου
Ρευματολόγος ΓΝΑ «ΚΑΤ»

Καρδιαγγειακός κίνδυνος στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

- ▶ Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος (CVD) είναι αυξημένος στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA)
- ▶ Ασθενείς με PA έχουν **1.5-2.0** x μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης (CVD) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό
- ▶ CVD ➡ **50% πρόωρης θνητότητας** στην PA
- ▶ Παρόμοιος με τον CVD risk του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
- ▶ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητός

1. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol 2008;26:S35-61
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 2012;71:1524-9
3. Peters MJ et al, Ann Rheum Dis 2010;69:325-331

Καρδιαγγειακός κίνδυνος στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Παραδοσιακοί παράγοντες Καρδιαγγειακού κινδύνου

- ▶ Κάπνισμα
- ▶ Παχυσαρκία (αυξημένο BMI)
- ▶ Έλλειψη άσκησης
- ▶ Αρτηριακή Υπέρταση
- ▶ Δυσλιπιδαιμία
- ▶ Αντίσταση στην ινσουλίνη – Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
- ▶ Προχωρημένη ηλικία
- ▶ Άρρεν φύλο
- ▶ Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου

CV risk factors	Prevalence and particularities in RA	Relation with RA activity
Tobacco smoking	High prevalence in RA population String association with CV outcome Direct link with • seropositivity (ACPA, RF) • RA severity and activity • disability • articular damage	May impair therapeutic response, modulating inflammation effects on CV risk
Hypertension	High prevalence (COMORA 40%) Associated with NSAIDs and DMARDs increased vascular peripheral resistance interplay between inflammation and hypertension • TNFα results in endothelial vascular damage & oxidative stress • IL-6 alter the arterial tonus	Without evidence Adversely impact with NSAIDs and glucocorticoids
Insulin resistance	High prevalence in RA Promote low-grade chronic inflammation	Irrespective of RA activity
Body mass index & obesity	Paradoxical relation in RA: low body mass index associated with high CA risk Body mass index—independent CV risk predictor Relation obesity—inflammation via adipose tissue metabolism	Irrespective of RA activity
Dyslipidemia	Not only the quantity but also the quality, structure, and function of lipids 55–65% cases—abnormal lipid profile Lipid paradox (low lipids in inflammation associated with high CV risk) LDL-, HDL-, total cholesterol negatively correlates with inflammatory biomarkers Inflammation = consumption + decreased lipoprotein synthesis + defect of lipoprotein synthesis + structural and functional changes (altered HDL)	HDL cholesterol and atherogenic index improvement following non-biologic and biologic DMARDs

Table 1. Traditional cardiovascular risk factors in RA.

Αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην RA συσχετίζεται:

- ▶ Δείκτες φλεγμονής (CRP,ESR)
- ▶ Ενεργότητα νόσου ή η σοβαρή νόσος (παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, μειωμένη λειτουργικότητα ασθενούς)
- ▶ Οροθετικότητα (RF+, CCP+)
- ▶ Μεγάλη διάρκεια νόσου

Καρδιαγγειακός κίνδυνος στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

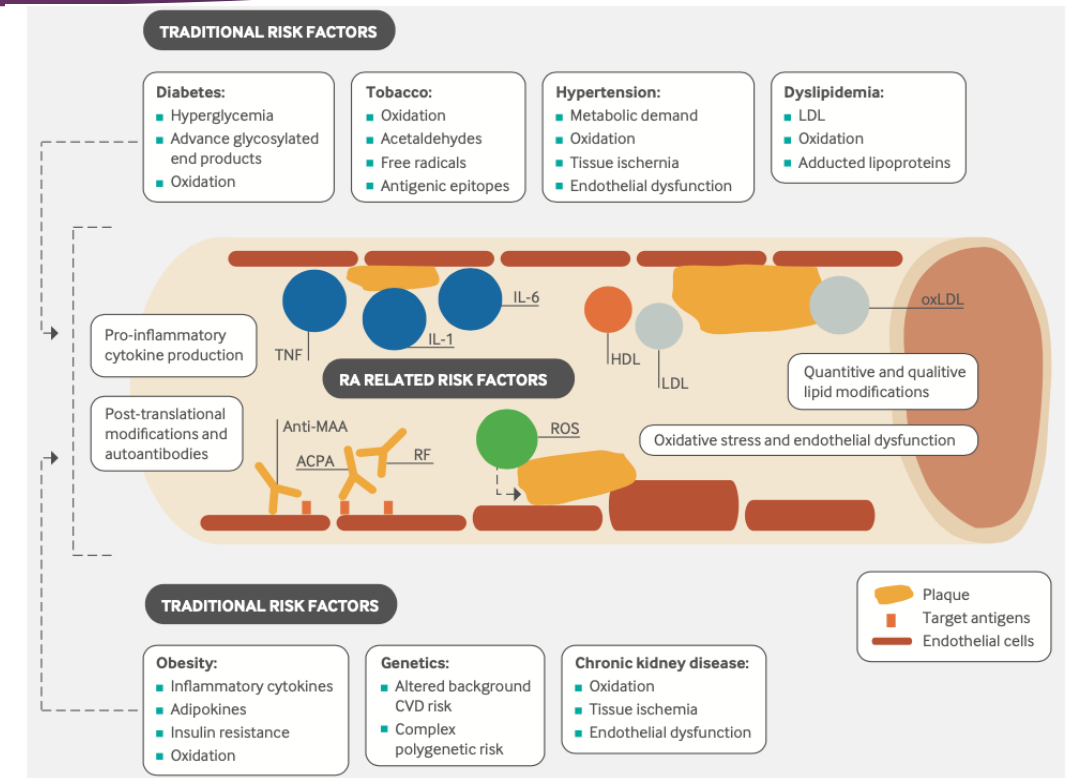
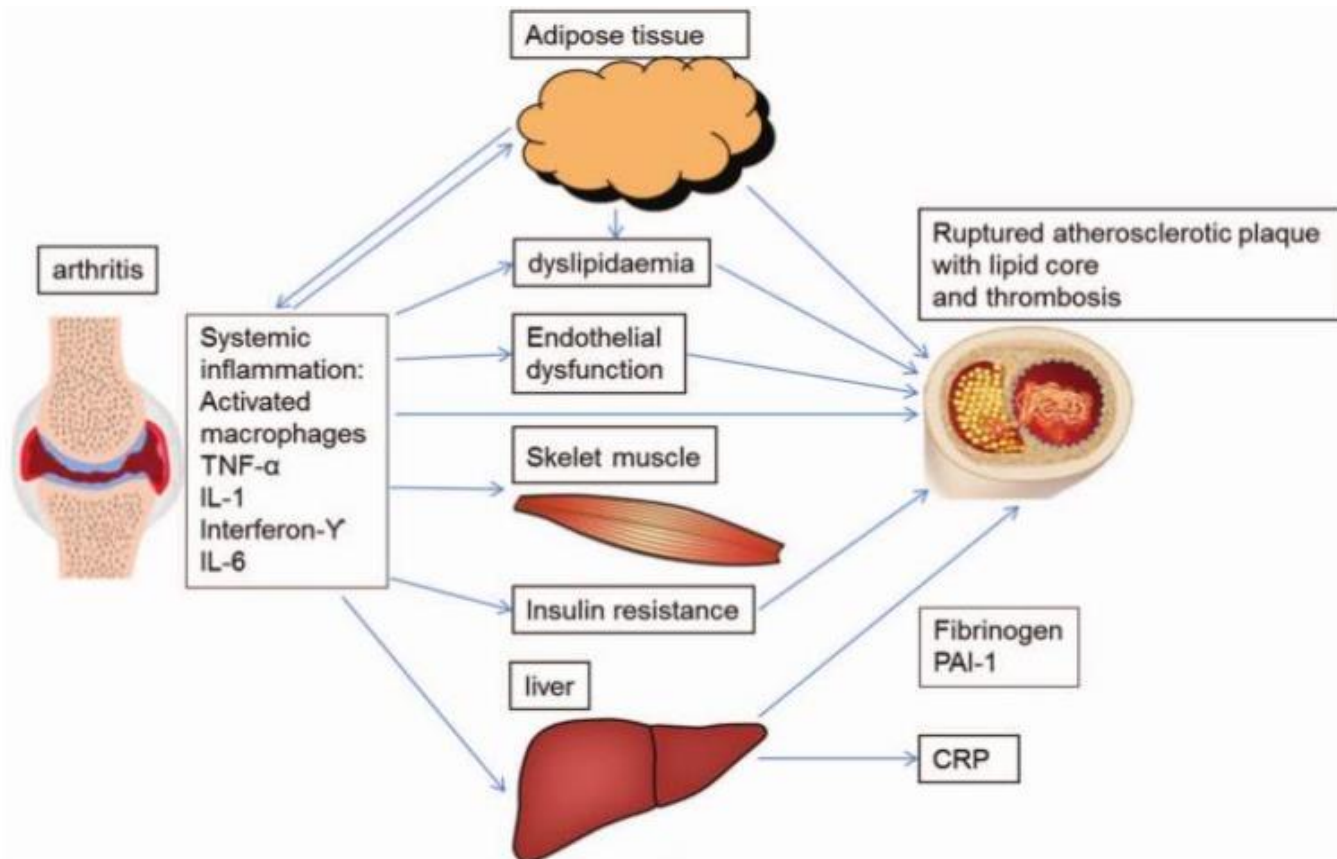


Fig 1 | Overview of mechanisms of cardiovascular disease (CVD) in rheumatoid arthritis (RA). Several mechanisms interact to amplify risk of CVD in RA. Higher RA disease activity contributes to systemic inflammation and pro-inflammatory cytokine production. This inflammation causes quantitative and qualitative lipid modifications resulting in perturbations of cholesterol transport and enhanced foam cell formation. Post-translational modifications of proteins serve as targets of RA autoantibodies that may have deleterious effects on the cardiovascular system and enhance systemic/local inflammation. Oxidative stress, which results from inflammation, contributes to post-translational modifications of proteins and directly affects endothelial function. These RA related mechanisms exacerbate the pathogenicity of traditional CVD risk factors such as tobacco use, diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity, and chronic kidney disease. ACPA=anti-citrullinated protein antibodies; HDL=high density lipoprotein; IL=interleukin; LDL=low density lipoprotein; oxLDL=oxidized LDL; MAA=malondialdehyde-acetaldehyde; RF=rheumatoid factor; ROS=reactive oxygen species

Φαρμακευτική αγωγή στην ΡΑ

csDMARD	bDMARD	Κορτικοστεροειδή	ΜΣΑΦ	Αναστολέας Jak
Methotrexate (MTX)	Anti-TNF Infliximab Adalimumab Etanercept Certolizumab Golimumab	Prezolon	Μη εκλεκτικά ασπιρίνη ναπροξένη ιβουπροφένη	Tofacitinib
Leflunomide(LEF)	Rituximab	Medrol	Εκλεκτικά Σελεκοξίμπη ετορικοξίμπη λουμιρακοξίμπη	Baricitinib
Hydroxychloroquine (HCQ)	Tocilizumab			
Sulfasalazine(SSZ)	Abatacept			
Cyclosporine A	Anakinra			

ΜΣΑΦ- Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των ΜΣΑΦ, ως προς των CVD risk

Μελέτες έδειξαν:

- ▶ Αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΑΥ και εμφράγματος του μυοκαρδίου
 - ▶ Διπλάσιο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης
 - ▶ Ενώ η ναπροξένη φαίνεται λιγότερο επιβλαβής
-
- ▶ Σε μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα
 - ▶ Ασπιρίνη:
 - ▶ Χαμηλές δόσεις: προστατευτικός ρόλος
 - ▶ Οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν για τη θεραπεία της ΡΑ ήταν μεγάλες με αποτέλεσμα την αύξηση κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας ειδικά όταν υπήρχε συγχορήγηση με κορτιζόνη ή άλλα ΜΣΑΦ

ΜΣΑΦ- Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Randomized Controlled Trial > [N Engl J Med](#). 2016 Dec 29;375(26):2519-29.

doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis

Steven E Nissen¹, Neville D Yeomans¹, Daniel H Solomon¹, Thomas F Lüscher¹, Peter Libby¹,
M Elaine Husni¹, David Y Graham¹, Jeffrey S Borer¹, Lisa M Wisniewski¹, Katherine E Wolski¹,
Qiuqing Wang¹, Venu Menon¹, Frank Ruschitzka¹, Michael Gaffney¹, Bruce Beckerman¹,
Manuela F Berger¹, Weihang Bao¹, A Michael Lincoff¹, PRECISION Trial Investigators

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 27959716 DOI: [10.1056/NEJMoa1611593](#)

Conclusions: At moderate doses, celecoxib was found to be noninferior to ibuprofen or naproxen with regard to cardiovascular safety. (Funded by Pfizer; ClinicalTrials.gov number, [NCT00346216](#)).

Κορτικοστεροειδή- Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Multicenter Study > [Arthritis Rheumatol.](#) 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.

Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis

Inmaculada del Rincón ¹, Daniel F Batafarano, Jose F Restrepo, John M Erikson, Agustín Escalante

Affiliations + expand

PMID: 24504798 DOI: [10.1002/art.38210](#)

Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial

Sofia Ajeganova ¹, Björn Svensson, Ingiöld Hafström, BARFOT Study Group

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 24710131 PMCID: [PMC3987742](#) DOI: [10.1136/bmjopen-2013-004259](#)



Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study ^{FREE}

J. Antonio Aviña-Zubieta, Michal Abrahamowicz, Mary A. De Vera, Hyon K. Choi, Eric C. Sayre, M. Mushfiqur Rahman, Marie-Pierre Sylvestre, Willy Wynant, John M. Esdaile, Diane Lacaille

Rheumatology, Volume 52, Issue 1, January 2013, Pages 68-75,
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes353>

Συμπεράσματα: τα κορτικοστεροειδή σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου στη ΡΑ

MTX - Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η MTX έχει συσχετιστεί με μείωση του CVD, ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονή και η άμεση θεραπεία μπορεί να μειώσει αυτόν τον κίνδυνο

Υπήρξε αδυναμία συσχέτισης της MTX με το λιπιδαιμικό προφίλ ή την αντίσταση στην ινσουλίνη

Μείωση του CV risk μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της MTX και όχι λόγω μείωσης κινδύνου των παραδοσιακών παραγόντων

The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review

Review published: 2010.

Bibliographic details: Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010; 49(2): 295-307. [PubMed]

Review > [Ann Rheum Dis](#). 2015 Mar;74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624. Epub 2015 Jan 5.

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

Camille Roubille¹, Vincent Richer², Tara Starnino³, Collette McCourt⁴, Alexandra McFarlane⁵, Patrick Fleming⁶, Stephanie Siu⁷, John Kraft⁸, Charles Lynde⁸, Janet Pope⁷, Wayne Gulliver⁹, Stephanie Keeling⁵, Jan Dutz⁴, Louis Bessette¹⁰, Robert Bissonnette¹¹, Boulos Haraoui¹²

Affiliations + expand

PMID: 25561362 PMCID: [PMC4345910](#) DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-206624](#)

> [Lancet](#). 2002 Apr 6;359(9313):1173-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2.

Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study

Hyon K Choi¹, Miguel A Hernán, John D Seeger, James M Robins, Frederick Wolfe

Affiliations + expand

PMID: 11955534 DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)08213-2](#)

Review > [Am J Cardiol](#). 2011 Nov 1;108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.

Epub 2011 Aug 17.

Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease

Renata Micha¹, Fumiaki Imamura, Moritz Wyler von Ballmoos, Daniel H Solomon, Miguel A Hernán, Paul M Ridker, Dariush Mozaffarian

Affiliations + expand

PMID: 21855836 PMCID: [PMC3196048](#) DOI: [10.1016/j.amjcard.2011.06.054](#)

Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis

Jessica Widdifield^{1 2}, Michal Abrahamowicz^{3 4}, J Michael Paterson^{3 4}, Anjie Huang^{3 4}, J Carter Thorne^{3 4}, Janet E Pope^{3 4}, Bindee Kuriya^{3 4}, Marie-Eve Beauchamp^{3 4}, Sasha Bernatsky^{3 4}

Affiliations + expand

PMID: 30504508 DOI: [10.3899/jrheum.180427](#)

Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial

Christina Charles-Schoeman¹, Xiaoyan Wang¹, Yuen Yin Lee¹, Ani Shahbazian¹, Iris Navarro-Millán², Shuo Yang², Lang Chen², Stacey S Cofield², Larry W Moreland³, James O'Dell⁴, Joan M Bathon⁵, Harold Paulus¹, S Louis Bridges Jr², Jeffrey R Curtis²

Affiliations + expand

PMID: 26606398 PMCID: [PMC4774543](#) DOI: [10.1002/art.39502](#)

[Free PMC article](#)

Σε **Καναδική population-based inception cohort** που περιέβαλε **23.994** ασθενείς με PA ηλικίας >75 ετών παρατηρήθηκε:

- ▶ **20% ↓ CV risk** με την χρήση **Methotrexate(MTX)** είτε ως **μονοθεραπεία**, είτε σε **συνδυασμό** με αλλά **csDMARDs** (Sulfasalazine(SSZ), Hydroxychloroquine(HCQ)) για 1 έτος (HR 0.79 for continuous use vs no use in past 12 months, 95% CI 0.70-0.88; p < 0.0001)

TEAR trial: Η τριπλή θεραπεία (**MTX,HCQ,SSz**) συσχετίστηκε με ↓ **φλεγμονής** και **βελτίωση** του **λιπιδαιμικού προφίλ** μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης (↑ **HDL** , ↓ **LDL**, ↓ **total cholesterol**)

Καρδιαγγειακός κίνδυνος- anti TNFa

Η θεραπεία με αναστολείς του TNFa φαίνεται από πολλές μελέτες να έχει προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα (μείωση των θανατηφόρων CVD και μη θανατηφόρων CVD)

Υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία γύρω από την επίδραση των **TNFa inhibitors** στο **προφίλ των λιπιδίων**

Σημαντική αύξηση HDL, total cholesterol (TC), τριγλυκεριδίων (TG) ενώ δεν παρατηρήθηκε **επίδραση** στα επίπεδα του **LDL** και στον **αθηρωματικό δείκτη**

Το γεγονός αυτό υπονοεί ότι η **μείωση του CV risk** είναι **ανεξάρτητη** από τις ποσοτικές μεταβολές του **λιπιδαιμικού προφίλ** παρότι η αύξηση του HDL μπορεί να είναι ευεργετική

Αρκετές μελέτες (αρχικά στο **Infliximab**) έδειξαν ότι η θεραπεία με anti-TNF **βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη**

1.Daien CI et al.Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis.Ann Rheum. Dis 2012

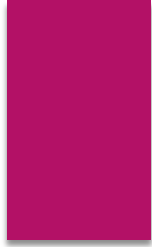
2 Kiortsis, AK Mavridis, S Vasakos, SN Nikas, AA Drosos.Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.Ann Rheum. Dis.2005

3 I Stagakis, G. Bertsias, S. Karvounaris et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance.. Arthritis Res Ther 2012

Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis

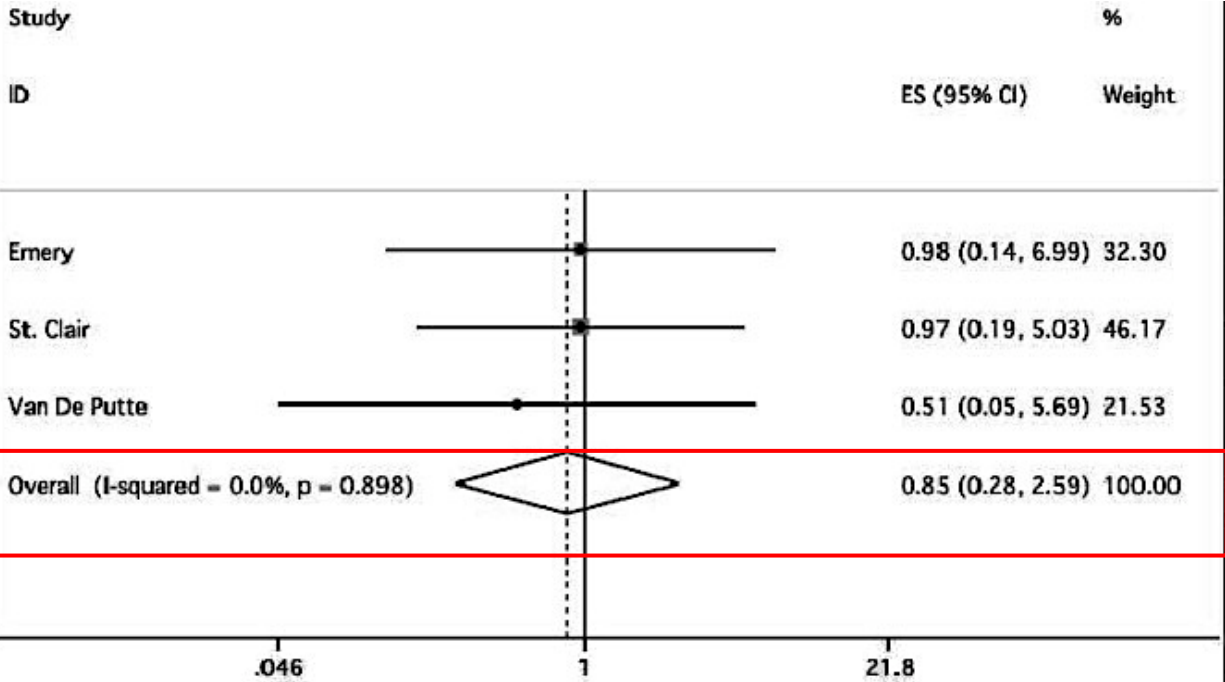
Cheryl Barnabe✉, Billie-Jean Martin, William A. Ghali

First published: 18 October 2010 | <https://doi.org/10.1002/acr.20371> | Citations: 211

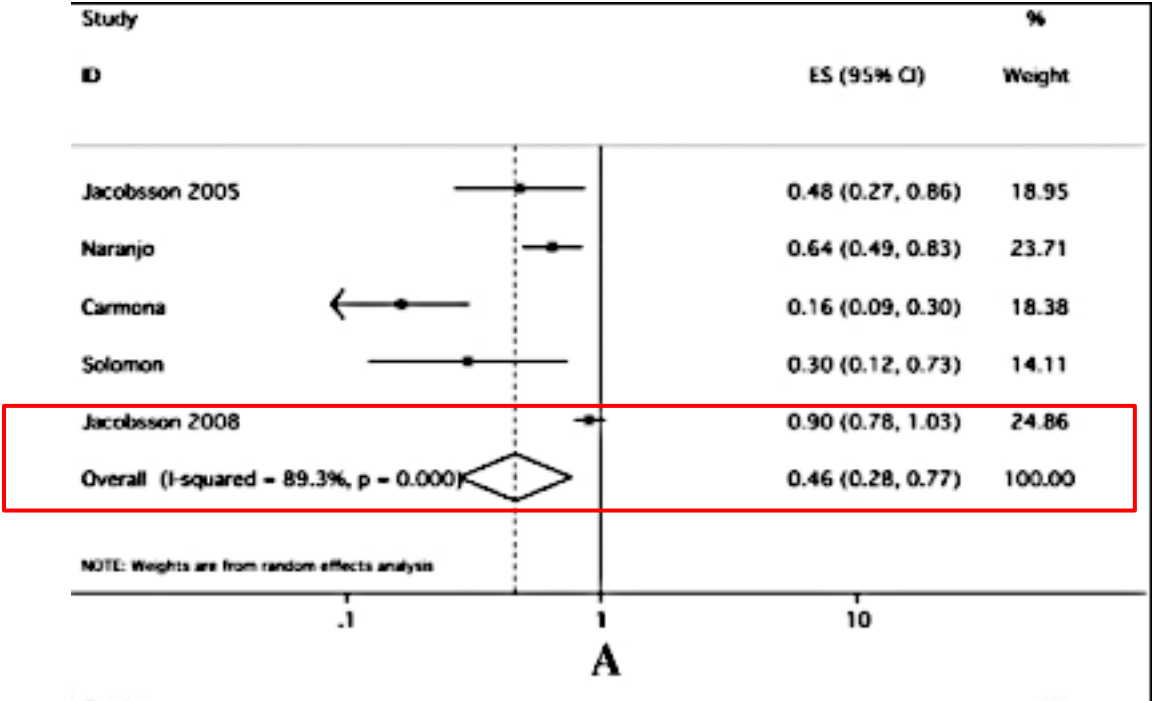


TNFa inhibitors συσχετίστηκαν με μείωση του CV risk (all CVD events, MI, stroke)

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες RCT



Cohort studies



Καρδιαγγειακός κίνδυνος στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2015

Review > [Ann Rheum Dis.](#) 2015 Mar;74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.

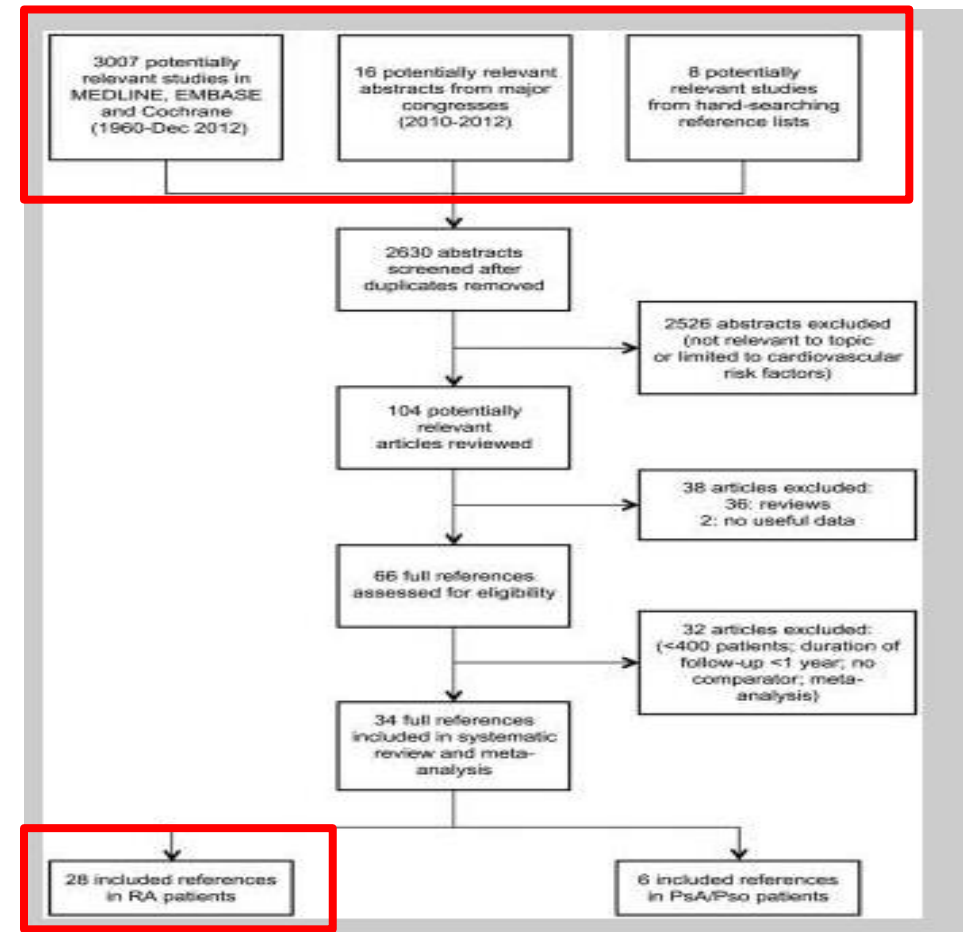
Epub 2015 Jan 5.

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

Camille Roubille¹, Vincent Richer², Tara Starnino³, Collette McCourt⁴, Alexandra McFarlane⁵, Patrick Fleming⁶, Stephanie Siu⁷, John Kraft⁸, Charles Lynde⁸, Janet Pope⁷, Wayne Gulliver⁹, Stephanie Keeling⁵, Jan Dutz⁴, Louis Bessette¹⁰, Robert Bissonnette¹¹, Boulos Haraoui¹²

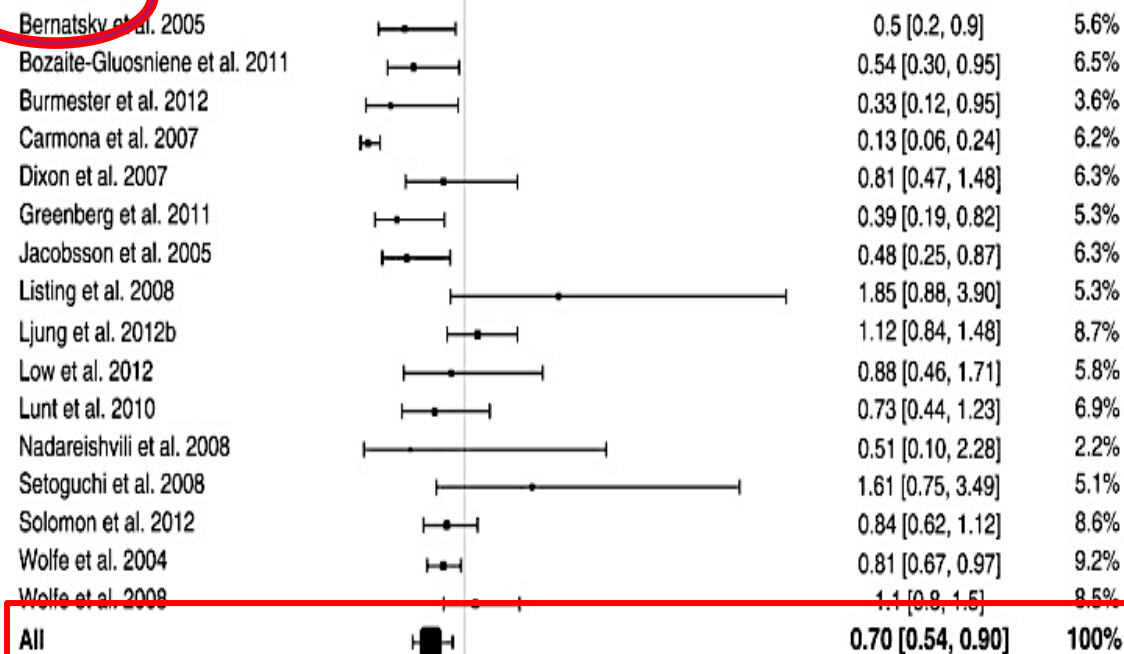
Affiliations + expand

PMID: 25561362 PMCID: [PMC4345910](#) DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-206624](#)



A Tumour necrosis factor inhibitors

All CVE



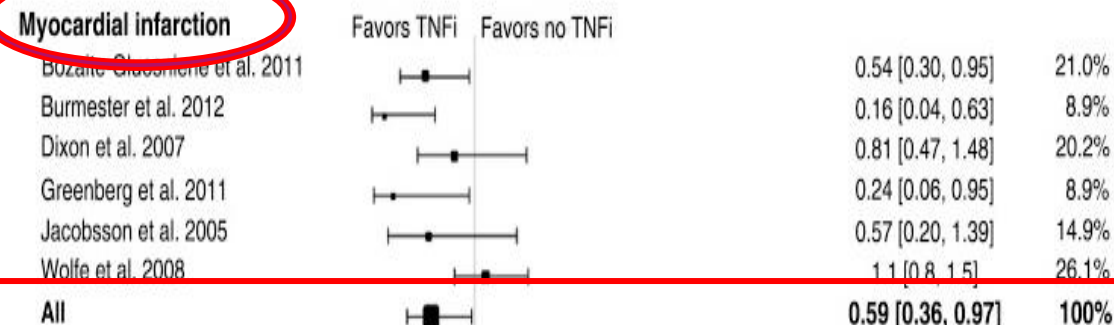
Heterogeneity: $\tau^2=0.17$; $\chi^2=65.48$, $df=15$ ($p<0.00001$); $I^2=77\%$
 Test for overall effect: $Z=2.81$ ($p=0.005$)

MACE



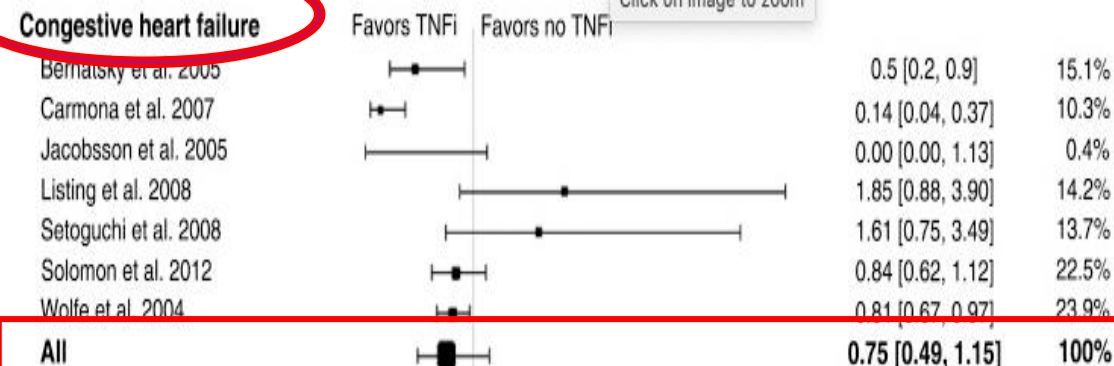
Heterogeneity: $\tau^2=0.31$; $\chi^2=10.02$, $df=3$ ($p=0.02$); $I^2=70\%$
 Test for overall effect: $Z=3.61$ ($p=0.0003$)

Myocardial infarction



Heterogeneity: $\tau^2=0.22$; $\chi^2=14.70$, $df=5$ ($p=0.01$); $I^2=66\%$
 Test for overall effect: $Z=2.08$ ($p=0.04$)

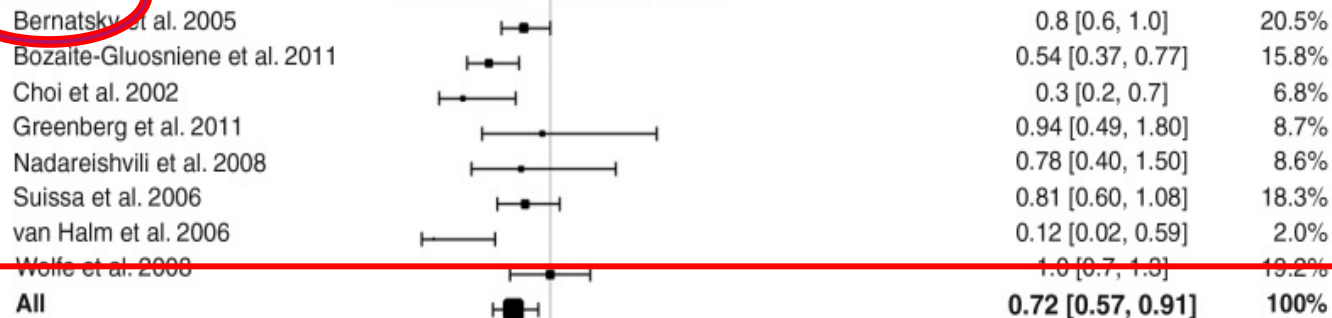
Congestive heart failure



Heterogeneity: $\tau^2=0.19$; $\chi^2=25.66$, $df=6$ ($p=0.0003$); $I^2=77\%$
 Test for overall effect: $Z=1.31$ ($p=0.19$)

B Methotrexate

All CVE



Heterogeneity: $\tau^2=0.06$; $\text{Chi}^2=17.68$, $\text{df}=7$ ($p=0.01$); $I^2=60\%$
Test for overall effect: $Z=2.69$ ($p=0.007$)

Myocardial infarction



Heterogeneity: $\text{Chi}^2=7.47$, $\text{df}=2$ ($p=0.02$); $I^2=73\%$
Test for overall effect: $Z=2.45$ ($p=0.01$)

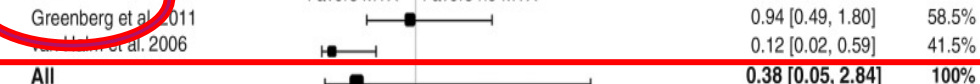
Congestive heart failure



Stroke



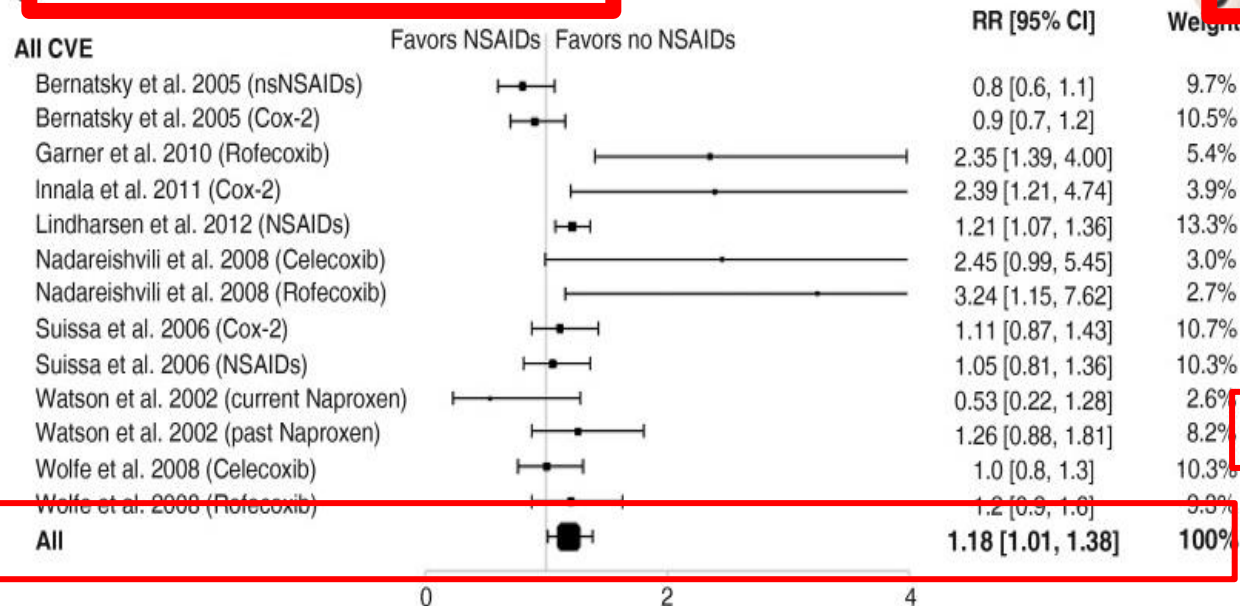
MACE



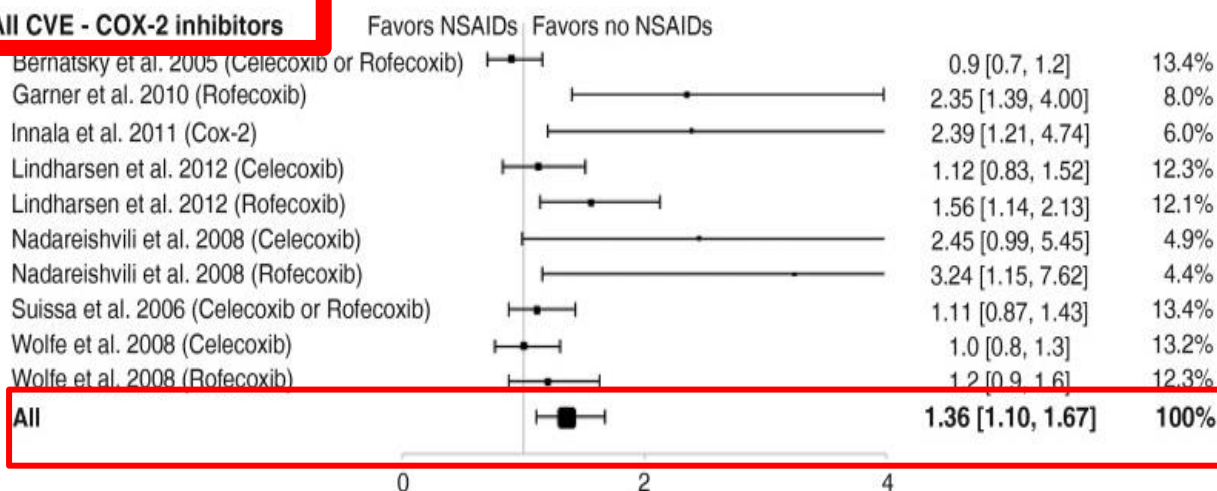
Heterogeneity: $\tau^2=1.73$, $\text{Chi}^2=5.50$, $\text{df}=1$ ($p=0.02$); $I^2=82\%$
Test for overall effect: $Z=0.94$ ($p=0.35$)

21% μείωση κινδύνου όλων των CVE
18% μείωση κινδύνου εμφράγματος

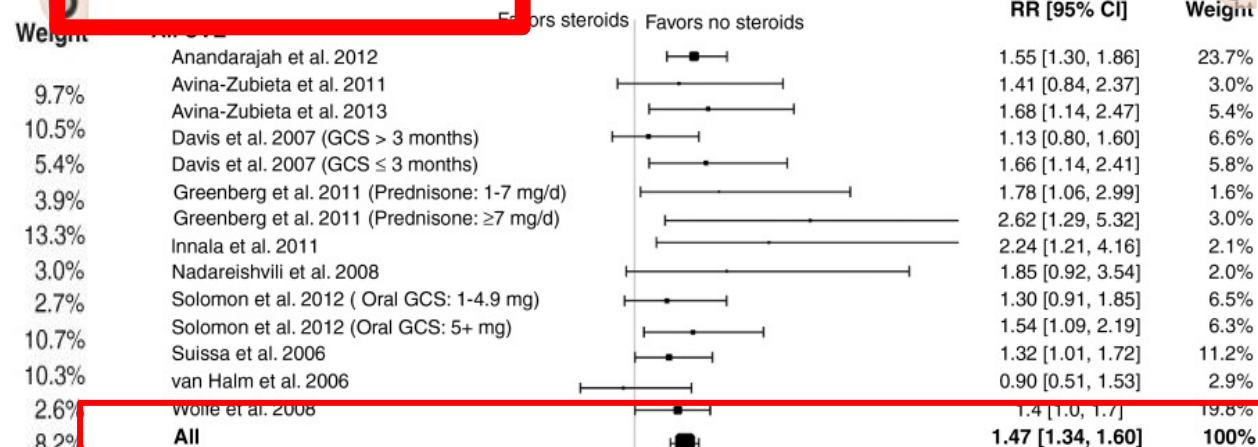
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)



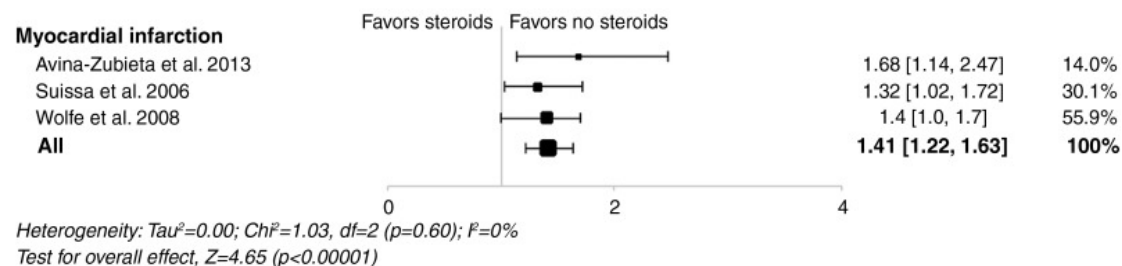
All CVE - COX-2 inhibitors



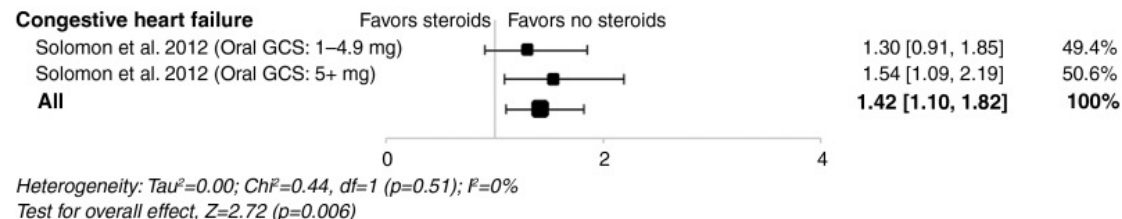
Corticosteroids



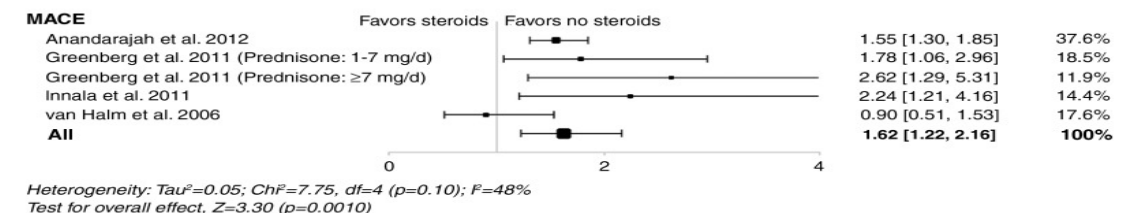
Myocardial infarction



Congestive heart failure



MACE



Καρδιαγγειακός κίνδυνος- anti TNFa

- ▶ Οι anti-TNFa παράγοντες αντενδείκνυνται σε **Συμφορητική ΚΑ σταδίου NYHA III-IV**
- ▶ Οπότε και οι μελέτες δεν περιλαμβάνουν ασθενείς με προηγηθείσα καρδιακή ανεπάρκεια
- ▶ Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκαν **8656** ασθενείς που ξεκινούσαν αγωγή με **non biological DMARDs** και **11587** ασθενείς που ξεκινούσαν αγωγή με **anti-TNF**
- ▶ Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση με anti-TNF **δεν αυξάνει** τον **κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας**

> [Ann Rheum Dis.](#) 2013 Nov;72(11):1813-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202136.
Epub 2012 Nov 15.

Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist

[Daniel H Solomon](#)¹, [Jeremy A Rassen](#), [Bindee Kuriya](#), [Lang Chen](#), [Leslie R Harrold](#), [David J Graham](#), [James D Lewis](#), [Joyce Lii](#), [Liyan Liu](#), [Marie R Griffin](#), [J R Curtis](#)

Affiliations + expand

PMID: 23155221 DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-202136](#)

Table 4 Baseline characteristics of the subgroups based on the year of index date, after trimming based on the propensity score				
	Index date prior to 2002		Index date 2002 or later	
	nbDMARD (n=2111)	TNF antagonist (n=1869)	nbDMARD (n=6545)	TNF antagonist (n=9718)
Female gender	1790 (84.8)	1607 (86.0)	5644 (86.2)	8414 (86.6)
Age, years (mean±SD)	55.7±14.1	55.6±15.0	56.4±14.4	55.3±14.3
Race, Caucasian	1469 (69.6)	1316 (70.4)	3863 (59.0)	5916 (60.9)
Black	280 (13.3)	228 (12.2)	1063 (16.2)	1571 (16.2)
Other	362 (17.2)	325 (17.4)	1619 (24.7)	2231 (23.0)
Nursing home residence	86 (4.1)	107 (5.7)	245 (3.7)	308 (3.2)
Rheumatoid arthritis characteristics				
Extra-articular manifestation	91 (4.3)	80 (4.3)	290 (4.4)	461 (4.7)
Non-naproxen NSAID use	1391 (65.9)	1281 (68.6)	4493 (68.7)	6751 (69.5)
Cox-2 selective inhibitor use	727 (34.4)	789 (42.2)	2312 (35.3)	3753 (38.6)
Glucocorticoid use	1728 (81.9)	1544 (82.6)	5127 (78.3)	7807 (80.3)
Cardiovascular factors				
Prior myocardial infarction	30 (1.4)	50 (2.7)	123 (1.9)	174 (1.8)
Peripheral vascular disease	87 (4.1)	103 (5.5)	246 (3.8)	354 (3.6)
Heart failure	68 (3.2)	75 (4.0)	291 (4.5)	357 (3.7)
Hypertension	756 (35.8)	641 (34.3)	2898 (44.3)	4177 (43.0)
Diabetes mellitus	392 (18.6)	394 (21.1)	1590 (24.3)	2328 (24.0)
Angina	36 (1.7)	52 (2.8)	141 (2.2)	176 (1.8)
Statin treatment	255 (12.1)	226 (12.1)	1745 (26.7)	2392 (24.6)
Transient ischaemic attack	28 (1.3)	16 (0.9)	61 (0.9)	88 (0.9)
Stroke	41 (1.9)	34 (1.8)	109 (1.7)	161 (1.7)
Coronary revascularisation	11 (0.5)	15 (0.8)	46 (0.7)	60 (0.6)
Hyperlipidaemia	886 (42.0)	800 (42.8)	3746 (57.2)	5254 (54.1)
β-blocker treatment	362 (17.2)	322 (17.2)	1645 (25.1)	2262 (23.3)
Loop diuretic use	257 (12.2)	261 (14.0)	1027 (15.7)	1477 (15.2)
Ace inhibitor use	390 (18.5)	356 (19.1)	1625 (24.8)	2332 (24.0)

nbDMARD, non-biological disease modifying antirheumatic drug; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

- ▶ **Σκοπός:** Η σύγκριση του **καρδιαγγειακού κινδύνου** ασθενών με RA που λαμβάνουν **b-DMARDs** και **tofacitinib vs csDMARDs**
- ▶ Ασθενείς που συμμετείχαν ≥ 1 χρόνο στην **FORWARD study** (1998-2017)

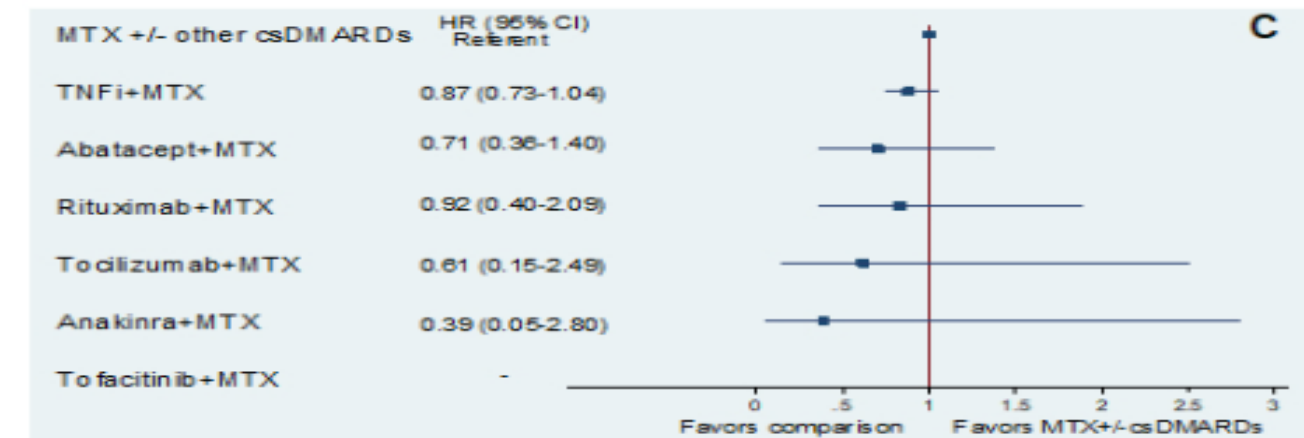
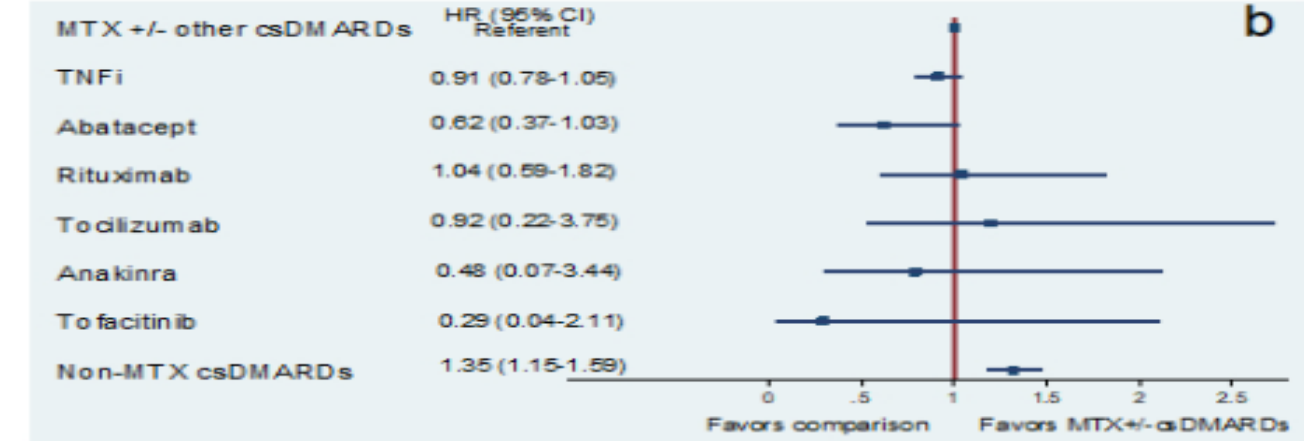
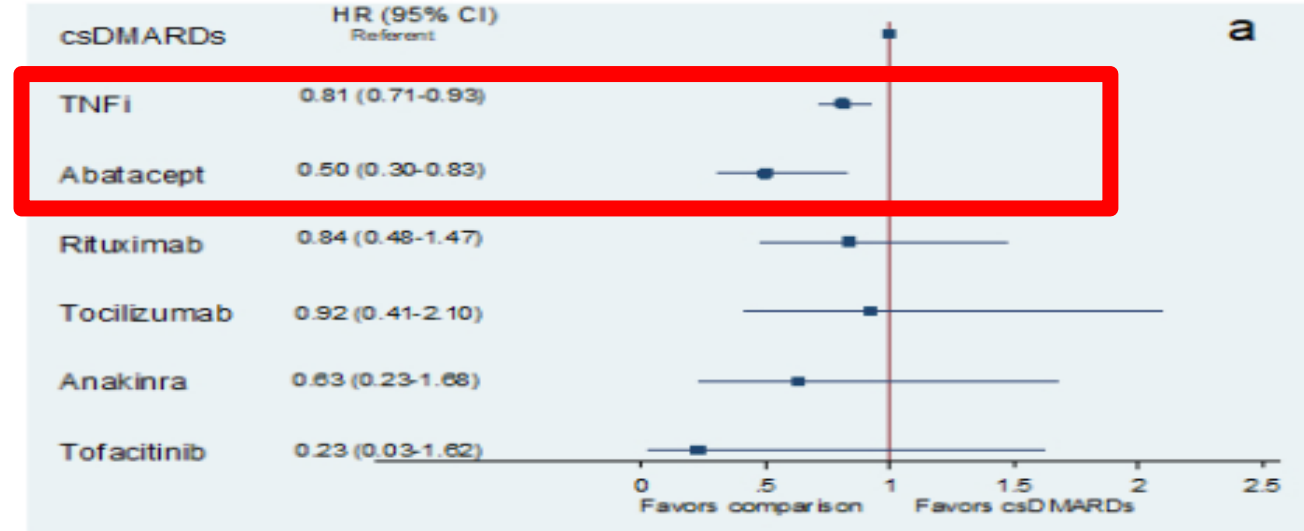
Αποτελέσματα:

- ▶ **1801 CVD γεγονότα** καταγράφηκαν ανάμεσα σε **18.754 pts**
- ▶ **Anti-TNF α** (HR 0.81, 95% CI 0.71-0.93) και **Abatacept** (HR 0.81, 95% CI 0.30-0.83) **μείωσαν** τον **CV risk** σε σύγκριση με τα **csDMARDs**
- ▶ Όταν μελετήθηκαν ξεχωριστά οι **anti-TNF** βρέθηκε μείωση του CV risk σε όλους, εκτός του **Certolizumab-pegol**. Ενώ αυτή η **μείωση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο με το Infliximab** (πιθανόν λόγω του μικρότερου αριθμού ασθενών που λάμβαναν τους άλλους βιολογικούς)
- ▶ Επιπλέον όταν από την ανάλυση δεδομένων **αποκλείστηκαν** οι ασθενείς με **ιστορικό CVD** η μείωση του CV risk με το **Abatacept** **δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική** ($\downarrow$ ασθενών και συμβαμάτων)
- ▶ **MTX:** **δοσοεξαρτώμενη** η μείωση του CV risk {(>15mg/week HR 0.82, 95% CI 0.74-0.90), ($\leq$ 15mg/week HR 0.83, 95% CI 0.70-0.99)}

Table 2. Crude incidence rates and risk of composite cardiovascular disease events in patients with rheumatoid arthritis by DMARD treatment

	No. of events/exposure	Patient-years	Incidence rate (95% CI)*	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
All patients	1,801/18,754	94,781	1.78 (1.69-1.87)	-	-
Glucocorticoids	726/9,544	32,287	2.25 (2.10-2.42)	1.19 (1.16-1.22)	1.15 (1.11-1.19)
DMARD Category					
csDMARDs	1,361/15,541	69,213	1.84 (1.74-1.95)	Referent	Referent
TNFi	395/7,724	21,983	1.68 (1.51-1.87)	0.58 (0.52-0.65)	0.81 (0.71-0.93)
Infliximab	174/2,888	56,649	1.68 (1.51-1.87)	0.95 (0.81-1.12)	0.81 (0.71-0.93)
Etanercept	142/3,850	19,213	0.79 (0.48-1.32)	0.50 (0.42-0.59)	0.50 (0.30-0.83)
Adalimumab	62/2,150	44,878	2.01 (1.11-3.63)	0.39 (0.30-0.50)	0.84 (0.48-1.47)
Golimumab	3/286	3,085	1.36 (0.61-3.03)	0.21 (0.07-0.65)	0.92 (0.41-2.10)
Certolizumab	14/521	12,922	2.82 (1.06-7.51)	0.32 (0.19-0.54)	0.63 (0.23-1.68)
NonTNFi bDMARDs and tsDMARDs					
Abatacept	20/1,147	19,213	0.79 (0.48-1.32)	0.24 (0.15-0.37)	0.50 (0.30-0.83)
Rituximab	13/552	6,122	2.01 (1.11-3.63)	0.47 (0.27-0.81)	0.84 (0.48-1.47)
Tocilizumab	7/414	4,594	1.36 (0.61-3.03)	0.32 (0.15-0.68)	0.92 (0.41-2.10)
Anakinra	4/160	1,764	2.82 (1.06-7.51)	0.79 (0.30-2.11)	0.63 (0.23-1.68)
Tofacitinib	1/301	2,301	0.57 (0.10-4.01)	0.10 (0.01-0.56)	0.23 (0.03-1.62)

*Per 1,000 patient-years



Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease

Yinzhu Jin, Eun Ha Kang, Gregory Brill, Rishi J. Desai and Seoyoung C. Kim

The Journal of Rheumatology September 2018, 45 (9) 1240-1248; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.170926>



Cohort study με χρήση δεδομένων από 2 μεγάλες ασφαλιστικές εταιρίες στην Αμερική (Medicare, MarketScan)

Αποτελέσματα: Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ABA ή anti-TNF στην Medicare cohort, σε αντίθεση με την MarketScan στην οποία υπερείχε το ABA στην μείωση του CV risk κατά 20%



Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study

Eun Ha Kang, MD, PhD, MPH; Yinzhu Jin, MS, MPH; Gregory Brill, MS; Jennifer Lewey, MD, MPH; Elisabetta Paterno, MD, DrPH; Rishi J. Desai, PhD; Seoyoung C. Kim, MD, ScD, MSCE

Αποτελέσματα: Το ABA συσχετίστηκε με μικρή μείωση του CV risk σε ασθενείς που έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν Anti-TNF

Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease

Yinzhu Jin, Eun Ha Kang, Gregory Brill, Rishi J. Desai and Seoyoung C. Kim
The Journal of Rheumatology September 2018, 45 (9) 1240-1248; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.170926>

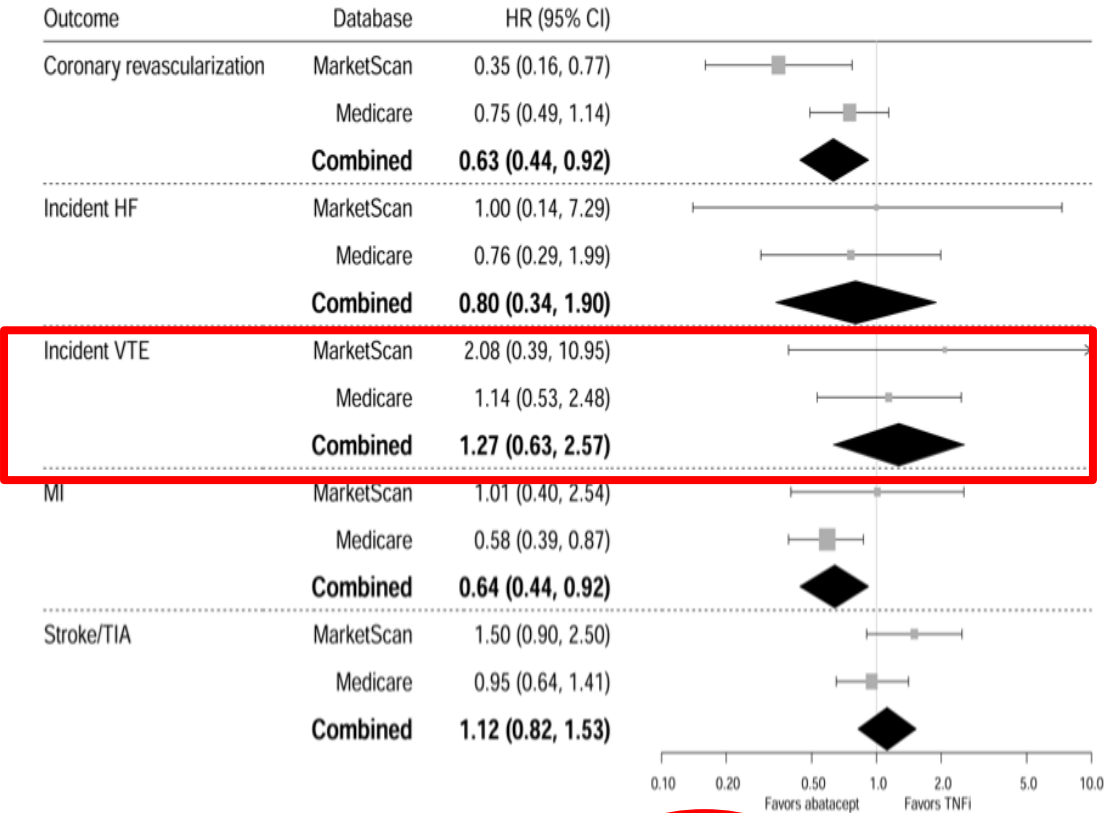


Figure 3. Risk of secondary outcomes for ABA versus TNFi after PS matching in baseline CVD+ subgroup. ABA: abatacept; CVD: cardiovascular disease; HF: heart failure; MI: myocardial infarction; PS: propensity score; TIA: transient ischemic stroke; TNFi: tumor necrosis factor inhibitors; VTE: venous thromboembolism.

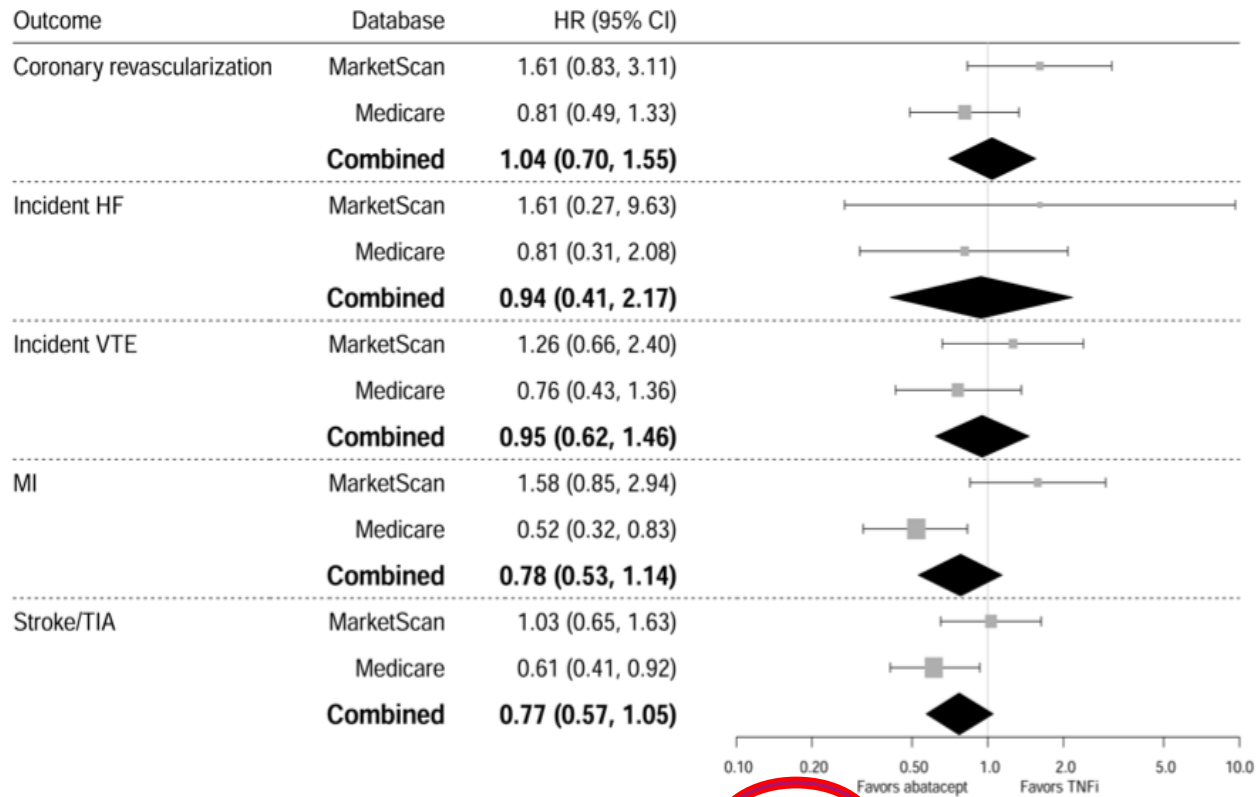


Figure 4. Risk of secondary outcomes for ABA versus TNFi after PS matching in baseline CVD- subgroup. ABA: abatacept; CVD: cardiovascular disease; HF: heart failure; MI: myocardial infarction; PS: propensity score; TIA: transient ischemic stroke; TNFi: tumor necrosis factor inhibitors; VTE: venous thromboembolism.

Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis

Benjamin Castagné^{1,2*}, Marie Viprey^{2,3}, Julie Martin^{2,3}, Anne-Marie Schott^{2,3}, Michel Cucherat^{4,5}, Martin Soubrier¹

1 Rheumatology Department, Gabriel-Montpied University Hospital, Clermont-Ferrand, France, **2** HESPER EA 7425, University of Lyon, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France, **3** Public Health Centre, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, **4** University Lyon, UMR 5558, Laboratory of Biometry and Evolutionary Biology, CNRS, Villeurbanne, France, **5** Department of Pharmacology and Toxicology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Σκοπός: Σύγκριση της ασφάλειας του Tocilizumab και άλλων b-DMARDs στο καρδιαγγειακό σύστημα σε ασθενείς με Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)

Συστηματική ανασκόπηση και διαδικτυακή μετα-ανάλυση (randomized controlled trials, cohort studies)

Έλεγχος καρδιαγγειακών συμβαμάτων {major adverse cardiovascular outcomes(MACE), Myocardial infraction(MI), peripheral artery disease(PAD), cardiac heart failure(CHF)} **που παρατηρήθηκαν** μετά τη χρήση Tocilizumab (TCZ), Abatacept (ABA), Rituximab (RTX), anti-TNF σε ασθενείς με ΡΑ

Αποτελέσματα:

- ▶ **Λιγότερα** καρδιαγγειακά συμβάματα με το RTX
- ▶ **Καμία διαφορά** μεταξύ του TCZ και των άλλων **θεραπειών**
- ▶ **Έμφραγμα του μυοκαρδίου(MI):**
 - ▶ **καμιά διαφορά** μεταξύ TCZ και csDMARD ή anti-TNF
 - ▶ **Μικρότερος κίνδυνος** με TCZ vs ABA (ίσως λόγω λιγότερης χρήσης σε ασθενείς με CV risk, επειδή αυξάνει την ολική χοληστερόλη)

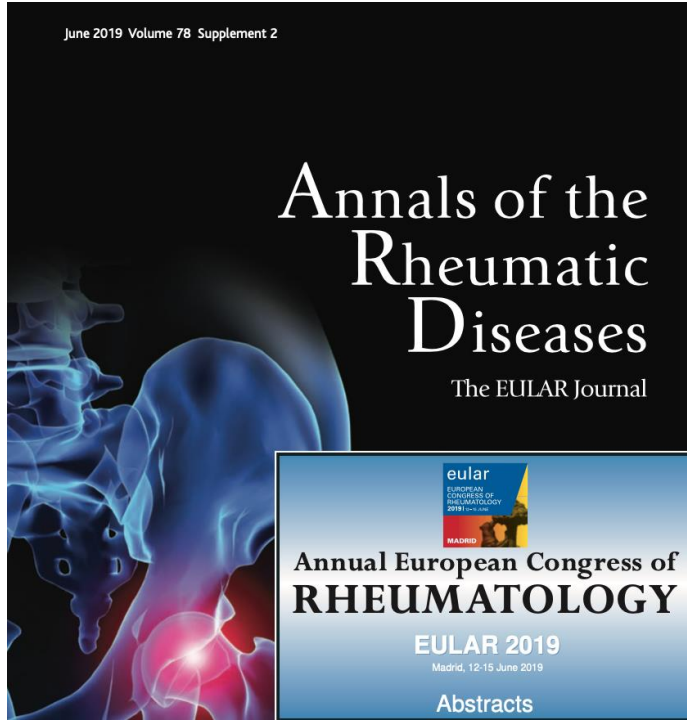
Table 1 Select studies that illustrate the relationship between particular therapeutic agents and CV risk in RA

From: [Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis](#)

Medication	Studies	N	Study type	Summary of results
Nonbiologic DMARDs (HCQ, SSZ, MTX)	Widdifield et al. [70] 2019	23,994	Prospective cohort	20% reduction in CV events (stroke, MI, or congestive heart failure) in the setting of recent continuous MTX, either in combination or as monotherapy
TNF inhibitors	Ljung et al. [76] 2016(Swedish Biologics Register)	6864	Prospective cohort	47 ACS events occurred in 1 year. A 50% lower ACS risk was seen in TNF responders compared with non-responders
Abatacept (vs. TNF inhibitors)	Jin et al. [77] 2018(USA)	13,036	Retrospective cohort	Abatacept was associated with an approximately 20% greater reduction in CV risk compared with TNF inhibitors
Tocilizumab (vs. TNF inhibitor)	Giles et al. [84]	3080	RCT	No significant difference in the risk of MACE between treatment groups
Sarilumab	Fleischmann et al. [81]	3358	Pooled cohort	Exposure-adjusted incidence of MACE with sarilumab combination and monotherapy was no greater than that seen in the general RA population
Anakinra	Ikonomidis et al. [82] 2008	23	RCT	Improved vascular and left ventricular function in RA patients treated with anakinra, particularly those with prior documented CAD
Rituximab	Van Vollenhoven et al. [83] 2013	2578	Pooled cohort	Similar rates of MI (0.41 per 100 person-years) in RA patients treat with rituximab compared to those treated with methotrexate and placebo
JAK inhibitors	Taylor et al. [90] 2019 (50 countries)	3492	Prospective cohort	No association between baricitinib treatment and the incidence of MACE, arterial thrombotic events, or congestive heart failure

DMARD disease-modifying antirheumatic drug, HCQ hydroxychloroquine, SSZ sulfasalazine, MTX methotrexate, CV cardiovascular disease, MI myocardial infarction, TNF tumor necrosis factor, ACS acute coronary syndrome, RCT randomized controlled trial, MACE major adverse cardiac event, CAD coronary artery disease, JAK Janus kinase

Καρδιαγγειακός κίνδυνος- anti TNFa



AB0323

CARDIOVASCULAR RISK ESTIMATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH BIOLOGICS OR C-DMARDs

Evangelia Mole¹, Sousana Gazi¹, Dimitra Moschou¹, Georgia Mpaili¹, Stavros Theodorakopoulos¹, Konstantina Zoupidou¹, Nikolaos Kontodimopoulos².
¹KAT General Hospital of Attica, Department of Rheumatology, Athens, Greece,
²KAT General Hospital of Attica, Division of Management, Athens, Greece

Background: Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) are at increased risk of developing atherosclerotic cardiovascular (CV) disease. The impact of treatment with conventional or biological disease modifying drugs (c- or b-DMARDs) on inflammation of systemic circulation is an important question.

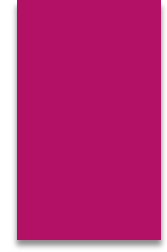
Objectives: The aim of this study is to determine the influence of therapy (c-DMARDs or b-DMARDs) on 10 year CV risk in patients with RA, over a period of 18 months.

Methods: A single center, observational study of 229 consecutive RA patients, who were treated with c-DMARDs or b-DMARDs mono/combination therapy for at least 18 months. The 10 year CV risk was calculated with Framingham risk score (FRS).

Results: A total of 229 patients were included, 111 received b-DMARDs and 194 c-DMARDs. The mean age was comparable between 2 groups (62.45±12.74 vs 64.56±12.48 years, p: 0.1596) and 148 (64.63%) were female. Patients receiving b-DMARDs had longer disease duration compared to c-DMARDs group (14.34±9.89 vs 9.99±9.3 years respectively, p: 0.001) and comparable baseline FRS 10-year percent CV risk (10.74±8.88 vs 11.68±8.78 respectively, p: 0.3710). Baseline patient distribution across intermediate (9.6% vs 16.6%) and high (10.91% vs 16.16%) FRS 10-year CV risk categories was comparable between treatment groups (b-DMARDs vs c-DMARDs, p: 0.208), except low FRS category (27.51% vs 51.53% respectively, p<0.001). At month 18, FRS 10-year CV risk category remained stable in b-DMARDs patients (low: 31.88%, intermediate: 10.92%, high: 5.24%, p: 0.47), whereas a significant shift in FRS 10-year CV risk category was observed in c-DMARDs patients (low: 58.1%, intermediate: 17.03%, high: 9.17%, p: 0.001). Within-group the mean (SD) change in FRS 10-year percent CV risk from baseline to month 18 was statistically significant for both b-DMARDs (Δ : 10.74-8.94= 1.8 (1.14), p<0.001) and c-DMARDs (Δ : 11.68-8.73= 2.95 (0.91), p<0.001).

Conclusion: Patients treated with b-DMARDs had lower baseline and month 18 10-year CV risk. However, both treatment arms induced significant improvement of 10-year CV risk at 18 months.

Συμπεράσματα-Καρδιαγγειακός κίνδυνος στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα



- ▶ Πολλές αντιφλεγμονώδεις στρατηγικές έχουν εμφανιστεί ως ενδεχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για την αθηρωμάτωση, όπως, **ότι θεραπεύοντας την φλεγμονή μπορεί να μειωθεί ο CV risk σε ασθενείς με RA**
- ▶ **EULAR οδηγίες 2015/2016** συμβουλεύουν την επίτευξη **ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου** όσο το δυνατόν γρηγορότερα, όχι μόνο για το όφελος στις πιθανές δομικές βλάβες και τη λειτουργικότητα των ασθενών, αλλά και **για τη μείωση του CV risk**
- ▶ Ωστόσο είναι ακόμα **υπό συζήτηση** εάν η **μείωση της φλεγμονής** διαμέσου της φαρμακευτικής αγωγής **με DMARDs είναι η αιτία μείωσης και του CV risk**



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας

