



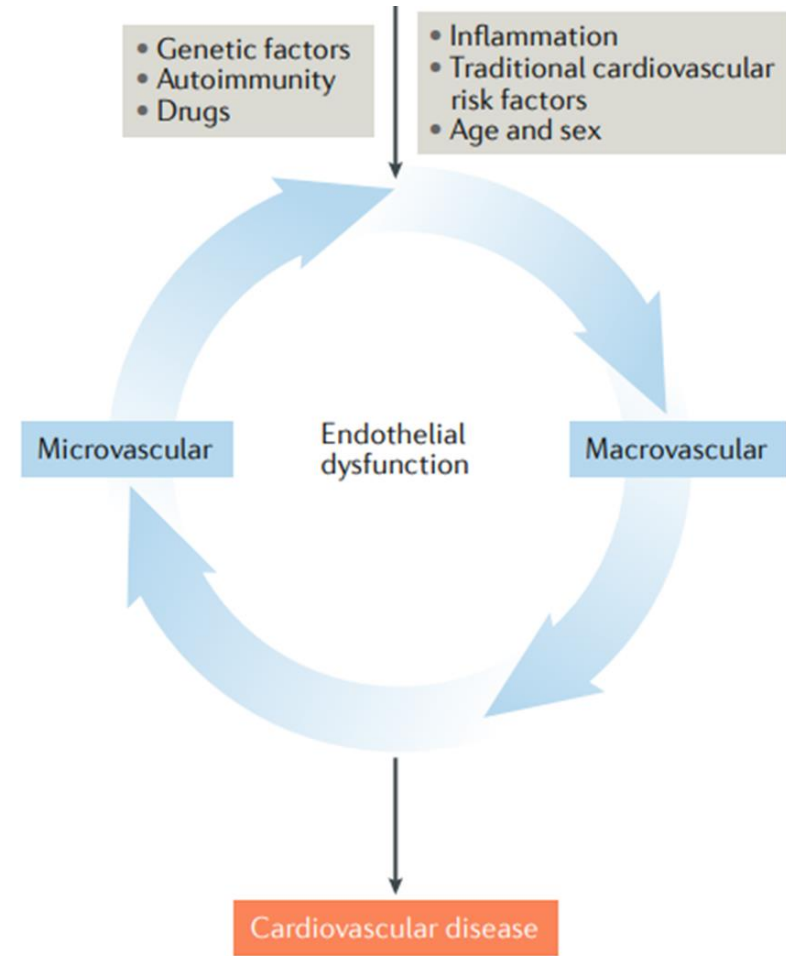
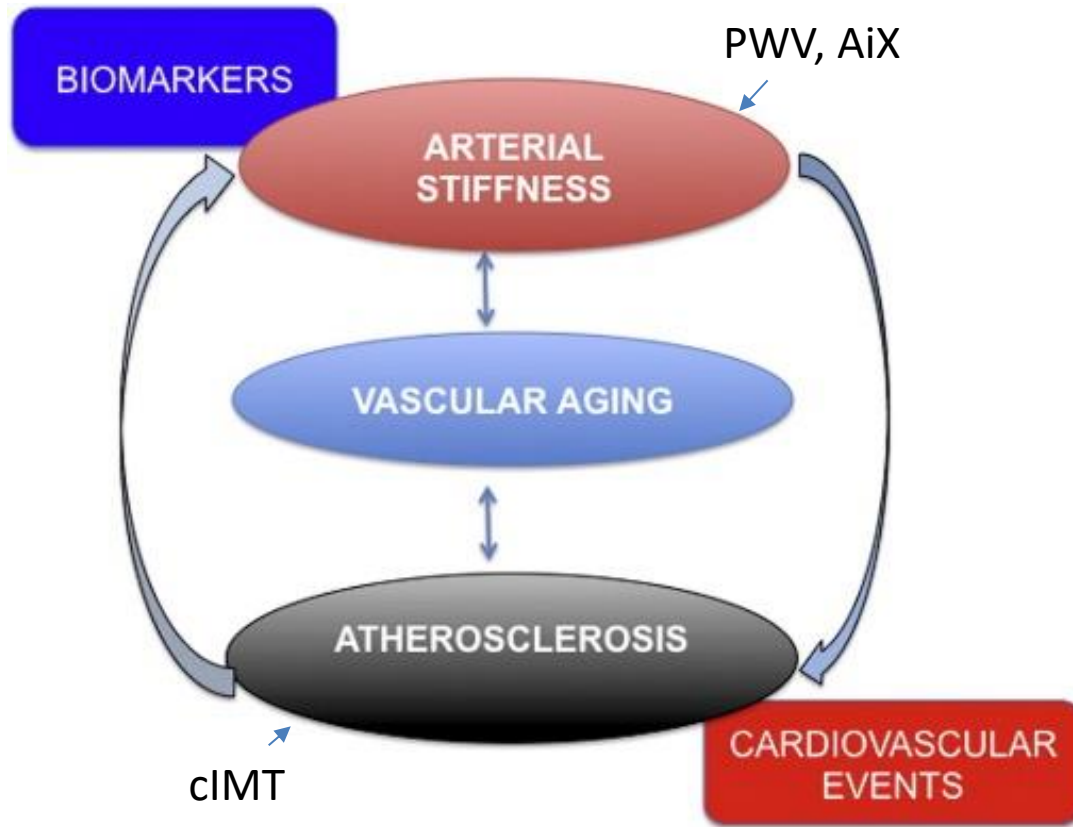
Μη επεμβατική αξιολόγηση της μικρο- και μακροαγγειοπάθειας μετά την έναρξη JAK αναστολέων σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Έλενα Αγγελούδη, MD, MSc, Υποψήφια διδάκτωρ ΑΠΘ

Ειδικός Παθολόγος,
Εξειδικευόμενη Εντατικολογίας Μ.Ε.Θ,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Ιπποκράτειο



Μικροαγγειοπάθεια – Μακροαγγειοπάθεια ↔ Καρδιαγγειακός κίνδυνος





ORIGINAL ARTICLE



Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

In this trial comparing the combined tofacitinib doses with a TNF inhibitor in a cardiovascular risk–enriched population, risks of MACE and cancers were higher with tofacitinib and did not meet noninferiority criteria. Several adverse events were more common with tofacitinib. (Funded by Pfizer; ORAL Surveillance ClinicalTrials.gov number, [NCT02092467](#).)

JOURNAL ARTICLE

Safety of the JAK and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: real world data from the Hong Kong Biologics Registry [Get access >](#)

Chi Chiu Mok ✉, Ho So, Cheuk Wan Yim, Chi Hung To, Weng Nga Lao, Stella Pui Yan Wong, Hoi Yan Ng, Jolly Man Yee Lee, Patrick Man Leung Lee, Shirley King Yee Ying ... [Show more](#)

In a real-life setting, there is no increase in MACEs or cancers in users of JAKis compared with TNFis. However, the incidence of non-serious infections, including herpes zoster, was increased in users of JAKis.

Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study

[Lea Hoisnard](#)^{1, 2, 3}, [Laura Pina Vegas](#)^{1, 3, 4}, [Rosemay Dray-Spira](#)⁵, [Alain Weill](#)⁵, [Mahmoud Zureik](#)⁵, [Emilie Sbidian](#)^{1, 2, 3, 5, 6}

Correspondence to Dr Lea Hoisnard, Fédération Hospitalo-Universitaire TRUE InnovaTive theRapy for immUne disordErs, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, Île-de-France, France; lea.hoisnard@aphp.fr

non-exposed groups, respectively. Risk of MACEs for the exposed versus non-exposed group was not significant: HRw 1.0 (95% CI 0.7 to 1.5) (p=0.99), nor was risk of VTEs significant: HRw 1.1 (0.7 to 1.6) (p=0.63). Despite a lack of power, results were consistent among patients aged 65 years or older with at least one cardiovascular risk factor.

Σκοπός της μελέτης: Η διερεύνηση της τρίμηνης θεραπείας με JAK αναστολείς σε δείκτες μικρο- και μακροαγγειοπάθειας ασθενών με RA

Κριτήρια εισόδου

- Ηλικία > 18 ετών
- Διάγνωση RA βάσει ACR/EULAR 2010
- Ασθενείς που μπορούν να λάβουν JAK αναστολείς ανεξαρτήτως προηγούμενης αγωγής βάσει EULAR 2020

Κριτήρια αποκλεισμού

- Προηγούμενη λήψη JAK αναστολέων
- Ενεργός κακοήθεια
- Ιστορικό στεφανιαίας νόσου < 6 μηνών
- Καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA
- Χρόνια νεφρική νόσος (σταδίου 4 ή περισσότερο 4 ή 5 με eGFR < 30 ml/min/1,73m² για διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών)

Ασθενείς και μέθοδοι-Μελέτη μακροαγγειοπάθειας

1. Καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV, συσκευή SphygmoCor®)

2. Κεντρικός δείκτης (central augmentation index, Aix)

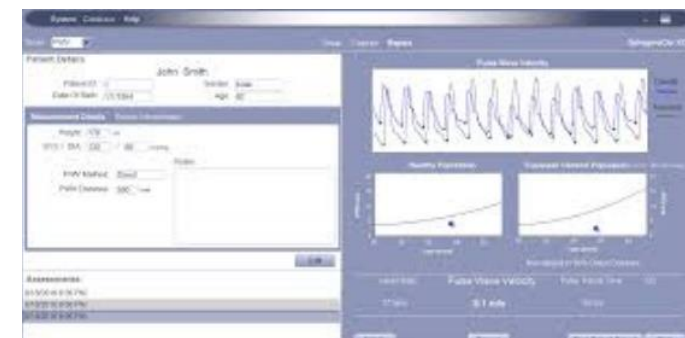
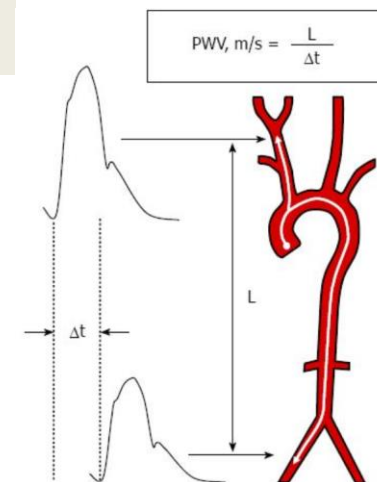
- ❖ Τονομετρία επιπέδωσης στην κερκιδική αρτηρία (συσκευή SphygmoCor®)
- ❖ Διορθωμένος για 75 σφύξεις/λεπτό

3. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων (cIMT)

- ❖ Aloka ProSound A7 Ultrasound, με κεφαλή υψηλής συχνότητας (7-12 mHz)
- ❖ Άπω 1 εκ. του άπω τοιχώματος της κοινής καρωτίδας

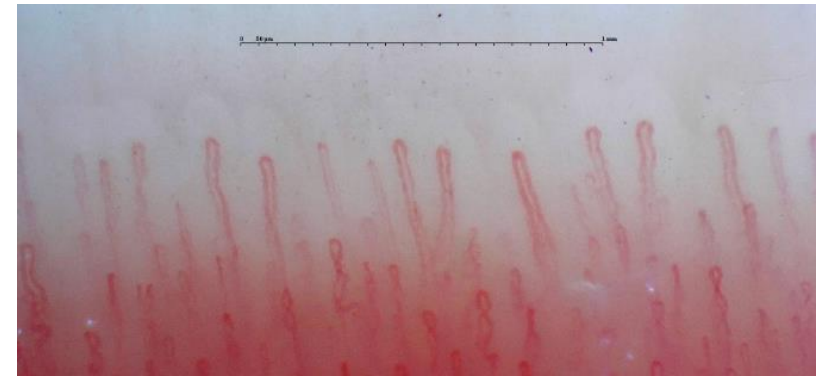
4. Τοποθέτηση 24-h καταγραφής της αρτηριακής πίεσης με την συσκευή Mobilograph

- ❖ Βραχιόνια και κεντρική μέτρηση αρτηριακής πίεσης
- ❖ Δείκτες αρτηριακής σκληρίας (PWV, Aix)



Ασθενείς και μέθοδοι – Μελέτη μικροαγγειοπάθειας

- Με την μέθοδο της βιντεο-τριχοειδοσκόπησης (OptiPix Capillaroscopy) αξιολογούνται οι ακόλουθες παράμετροι:
 - Η πυκνότητα των τριχοειδών
 - Οι διαστάσεις των τριχοειδών
 - Η παρουσία μικροαιμορραγιών
 - Το σχήμα των τριχοειδών
 - Η παρουσία υποτριχοειδικού πλέγματος



Αποτελέσματα

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού με RA (n=11).

Ηλικία (έτη)	545,5 ± 6,3
Άρρεν φύλο, n (%)	2 (18,2)
Διάρκεια νόσου (μήνες)	160,4 ± 88,2
BMI (kg/m ²)	25,7 ± 4,4
Κάπνισμα, n (%)	7 (63,6)
Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	3 (27,3)
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	3 (27,3)
DAS 28	3,7 ± 0,7
RF θετικότητα, n (%)	3 (27,3)
Anti-CCP θετικότητα, n (%)	8 (72,7)

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού με RA (n=11).

RA	
Αντιρευματικά φάρμακα	
Μεθοτρεξάτη, n (%) (συγχορήγηση με JAK)	4 (36,4)
Κορτικοστεροειδή, n (%) (συγχορήγηση με JAK)	5 (45,5)
Βιολογικοί παράγοντες, n (%)	3 (27,3)
Καρδιαγγειακά φάρμακα	
Αναστολείς RAAS, n (%)	3 (27,3)
CCBs, n (%)	1 (9,1)
β-αναστολείς, n (%)	1 (9,1)
Διουρητικά, n (%)	2 (18,2)
Στατίνες, n (%)	3 (27,3)

Αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους στην έναρξη και μετά από θεραπεία 3 μηνών με αναστολείς JAK.

	Baseline	Follow-up	P-value
ESR (mm/h)	22,5 ± 8,4	18,0 ± 10,4	0,316
CRP (mg/dL)	2,0 ± 6,5	2,0 ± 2,7	1,000
WBC x 10 ³ /μL	7,9 ± 2,7	7,1 ± 2,3	0,311
Αιματοκρίτης (%)	38,8 ± 3,0	38,2 ± 2,2	0,527
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	12,9 ± 1,1	12,8 ± 0,7	0,612
Αιμοπετάλια (10 ³ /μL)	278,4 ± 53,9	278,7 ± 49,5	0,973
Ουρία (mg/dL)	36,1 ± 12,3	37,9 ± 11,7	0,497

	Baseline	Follow-up	P-value
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,77 ± 0,16	0,81 ± 0,11	0,109
Ουρικό οξύ (mg/dL)	4,6 ± 1,4	4,9 ± 1,2	0,365
HDL-L (mg/dL)	59,4 ± 16,6	62,9 ± 20,5	0,318
LDL (mg/dL)	119,9 ± 30,8	126,0 ± 34,7	0,405
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	195 ± 13	195 ± 58	0,859
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	125,8 ± 46,6	98 ± 32,7	0,020
DAS-28	3,7 ± 0,7	2,7 ± 0,5	<0,001

Αλλαγές σε δείκτες μακροαγγειοπάθειας στην έναρξη και μετά από θεραπεία 3 μηνών με αναστολείς JAK

	Baseline	Follow-Up	<i>p</i> Value
(a) Brachial blood pressure measurements			
Office SBP (mmHg)	132.6 ± 20.7	133.0 ± 18.2	0.931
Office DBP (mmHg)	80.4 ± 9.8	80.7 ± 8.4	0.899
24 h SBP (mmHg)	116.9 ± 14.7	117.5 ± 14.7	0.860
24 h DBP (mmHg)	75.8 ± 11.3	73.6 ± 7.8	0.524
Daytime SBP (mmHg)	119.2 ± 14.9	120.4 ± 6.7	0.711
Daytime DBP (mmHg)	78.2 ± 12.2	76.6 ± 8.3	0.655
Nighttime SBP (mmHg)	110.3 ± 14.7	111.0 ± 9.6	0.854
Nighttime DBP (mmHg)	69.0 ± 9.7	66.6 ± 7.6	0.531

(c) Arterial stiffness

24 h PWV (m/s)	7.4 ± 0.7	7.7 ± 1.0	0.086
Daytime PWV (m/s)	7.5 ± 0.7	7.8 ± 1.0	0.105
Nighttime PWV (m/s)	7.2 ± 0.7	7.6 ± 1.0	0.017
24 h Alx (%)	24.5 ± 6.6	26.9 ± 6.7	0.223
Daytime Alx (%)	25.1 ± 6.3	26.6 ± 6.1	0.451
Nighttime Alx (%)	22.5 ± 8.8	28.3 ± 10.2	0.059

(b) Central hemodynamics

24 h aortic SBP (mmHg)	117.9 ± 14.8	120.4 ± 8.9	0.554
24 h aortic DBP (mmHg)	76.4 ± 11.1	74.4 ± 8.1	0.596
Daytime aortic SBP (mmHg)	118.0 ± 14.1	121.6 ± 8.5	0.321
Daytime aortic DBP (mmHg)	78.6 ± 11.8	77.6 ± 8.8	0.793
Nighttime aortic SBP (mmHg)	110.3 ± 14.7	111.0 ± 9.6	0.685
Nighttime aortic DBP (mmHg)	69.0 ± 9.7	66.6 ± 7.6	0.473

(d) Carotid atherosclerosis

IMT, right carotid artery (mm)	0.60 ± 0.11	0.61 ± 0.11	0.801
IMT, left carotid artery (mm)	0.64 ± 0.19	0.69 ± 0.17	0.301
Mean carotid IMT (mm)	0.62 ± 0.15	0.65 ± 0.14	0.471

Αλλαγές στις τριχοειδοσκοπικές παραμέτρους στην έναρξη και μετά από θεραπεία 3 μηνών με αναστολείς JAK

	Τριχοειδική πυκνότητα (n/mm ²)	Ανάγγειες περιοχές, n	Πλάτος τριχοειδούς (μm)	Πλάτος αρτηριακού σκέλους (μm)	Πλάτος φλεβικού σκέλους (μm)	Κορυφαίο πλάτος τριχοειδούς (μm)	Μήκος τριχοειδούς (μm)	Εσωτερική διάμετρος (μm)	Μικροαιμορραγίες, n
■ Baseline	9	3	31	10,6	12,5	28,5	164,8	13,2	2
■ Follow-up	9,5	6	33,3	10,7	11,4	25,5	133,4	13,3	0
■ p-value	0,763	0,375	0,214	0,97	0,047	0,044	0,028	0,849	0,5

■ Baseline ■ Follow-up ■ p-value

	Διακλαδιζόμενα τριχοειδή (loops/mm ²)	Θαμνώδη τριχοειδή (loops/mm ²)	Τριχοειδή με αυξημένη ελίκωση (loops/mm ²)	Διασταυρωμένα τριχοειδή (loops/mm ²)	Υποτριχοειδικό φλεβικό δίκτυο, n	Συνολικός αριθμός ανώμαλων τριχοειδών, n
■ Baseline	0,5	0	1	2	5	3,6
■ Follow-up	1	0	2	2	5	5,2
■ p-value	0,02	0,564	0,214	0,157	1	0,036

■ Baseline ■ Follow-up ■ p-value

Συμπεράσματα

- Η τρίμηνη θεραπεία με JAK αναστολείς έδειξε σημαντική μείωση στην **ενεργότητα** της νόσου (DAS28)
- Πιθανή συσχέτιση της θεραπείας με JAK ανστολείς με δείκτες **μικρο- και μακροαγγειοπάθειας** και κατ' επέκταση αύξησης καρδιαγγειακού κινδύνου
- Μειονεκτήματα της μελέτης το μικρό μέγεθος δείγματος, η απουσία ομάδας ελέγχου και η μικρή διάρκεια παρακολούθησης με JAK αναστολείς