

**AGGIORNAMENTO****ARTRITE REUMATOIDE ED  
AUMENTATO RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE: IMPATTO  
DELLE DIFFERENTI TERAPIE  
FARMACOLOGICHE****Rheumatoid arthritis and increased  
cardiovascular risk: role of the different  
pharmacological therapies****ELEONORA CELLETTI\*, MARCO BUCCI\*, FRANCESCO CIPOLLONE***Istituto di Clinica Geriatrica, Università "G. d'Annunzio", Chieti**\*Equally contributors***SUMMARY**

In recent years, many evidences about the correlation between cardiovascular (CV) and rheumatic diseases - among which the most important is rheumatoid arthritis (RA) - are coming out. In patients with RA, increased risk (about five fold) has been documented. In these subjects, endothelial cell activation, inflammation and cytokines release are early altered and set the framework on which the atherosclerotic process begins. Therapies used to treat RA can influence the CV profile associated with RA. Infact, it has been demonstrated that Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and corticosteroids (CCS) may represent a risk factor for CV events: the first by influencing blood pressure values, and the latter by worsening blood lipids profile and glycemia. On the contrary, synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (sDMARDs) including the most used Methotrexate (MTX), have been shown to reduce CV damage and all-cause mortality by reducing systemic inflammation. Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) in particular anti-Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ), showed to have a therapeutic effect preventing atherosclerotic damage, reducing the risk of myocardial infarction and the overall CV risk. Therefore an early therapy with s- and b-DMARDs may represent a viable therapeutic option to manage increased CV risk associated with RA.

**Keywords:** *rheumatoid arthritis (RA); cardiovascular (CV) risk; non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); corticosteroids (CCS); methotrexate (MTX); anti-TNF $\alpha$ .*

**Introduzione**

L'Artrite Reumatoide (AR) è una patologia infiammatoria sistemica con particolare interessamento dell'apparato muscolo-scheletrico, con decorso cronico e ad evoluzione invalidante. Colpisce prevalentemente

*Indirizzo per la corrispondenza*  
Prof. Francesco Cipollone  
Dipartimento di Medicina e Scienze  
dell'Invecchiamento  
Clinica Geriatrica - Università di Chieti  
e-mail: fcipollone@unich.it

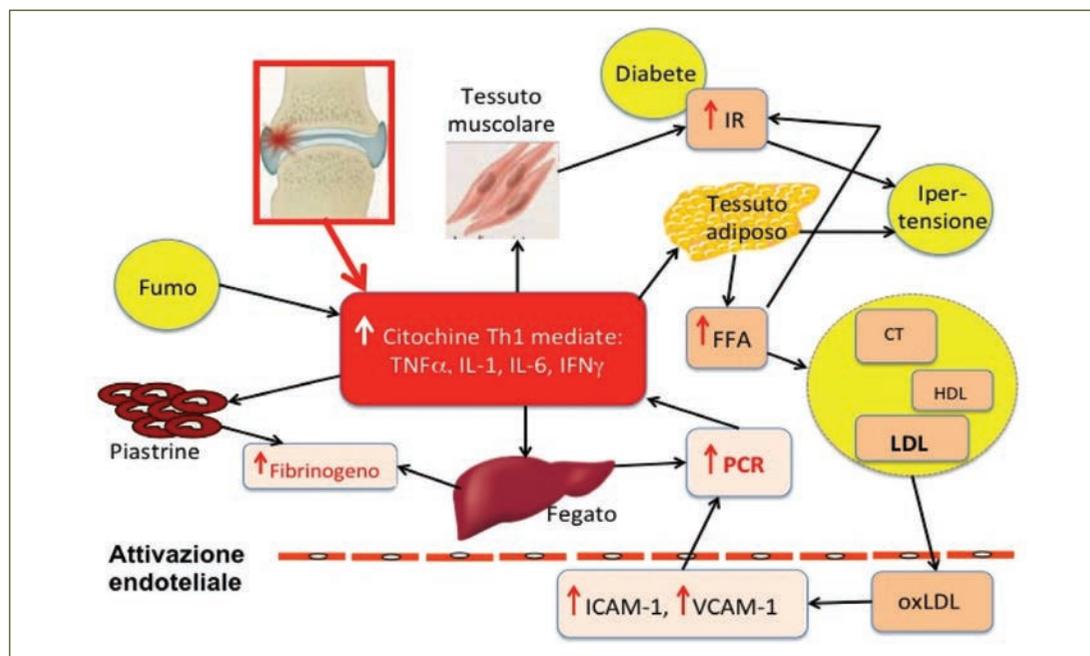
mente il sesso femminile con un rapporto F:M=2:1; può esordire a qualsiasi età ma preferibilmente interessa la popolazione giovane-adulta (tra i 25-50 anni) e mostra nel nostro Paese un'incidenza pari allo 0,5-1%. La patogenesi è multifattoriale e non del tutto definita; si presuppone che su un terreno genetico predisponente (HLA-DR1-4) intervengano dei fattori ambientali scatenanti non ancora del tutto noti tra i quali quelli infettivi sembrerebbero giocare un ruolo di maggiore rilievo.

Tra le manifestazioni extrarticolari tipiche di questa malattia, come l'interessamento cardiovascolare, renale, polmonare, cutaneo ed oculare, quello che mostra una

maggiore rilevanza risulta essere quello a carico dell'apparato cardiovascolare (CV), in quanto si associa ad un alto rischio di morbilità e mortalità (pari rispettivamente al 48% ed al 60% (1)).

In particolare, nei soggetti con AR la patologia CV è la più frequente causa di morte, con un'incidenza doppia di infarto miocardico rispetto alla popolazione generale, ed una riduzione dell'aspettativa di vita da 3 a 10 anni, tanto da indurre a ritenere l'AR un fattore indipendente di rischio CV (2).

I fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito di tipo 2 (DMT2), il fumo, l'ipercolesterolemia, l'obesità e la sedentarietà possono



**Figura 1** - Meccanismi di *cross talk* tra infiammazione articolare ed aterosclerosi.

Il fulcro del processo infiammatorio può essere riconosciuto nell'aumento delle citochine pro-infiammatorie Th1 mediate che viene accentuato dai fenomeni infiammatori a carico delle articolazioni e che determinano a loro volta un aumento dell'insulino-resistenza (IR), un aumento degli acidi grassi liberi, uno stato protrombotico ed un aumento delle proteine di fase acuta. L'aumento delle frazioni lipoproteiche, in particolar modo delle LDL che si depositano a livello della membrana endoteliale e si ossidano (oxLDL), può a sua volta determinare un aumento delle molecole di adesione (ICAM-1 e VCAM-1), altro meccanismo responsabile dell'incremento delle proteine della fase acuta (PCR) e delle citochine. Vi è quindi un complesso sistema di meccanismi che tra di loro si autoalimentano determinando la progressione del processo infiammatorio e del danno vascolare.

contribuire all'aumentato rischio CV nei pazienti con AR così come avviene nella popolazione generale (3), ma non bastano da soli a spiegarne l'aumentata incidenza. Si ritiene infatti che lo stato pro-infiammatorio rappresenti il punto di connessione tra le due patologie (*Figura 1*).

L'infiammazione sistemica ha dimostrato di accelerare il processo aterosclerotico mediante modificazioni nell'endotelio messe in atto da immunocomplessi, Proteina C Reattiva (PCR) e citochine (4). Infatti nell'AR, come nella popolazione generale, alti livelli di PCR ad alta sensibilità (hsPCR) sono predittori di eventi cardiovascolari (5). La gravità dell'AR è fortemente associata con la presenza di alterazioni CV ed in particolare con l'aterosclerosi (6). Infatti l'aumento del rischio CV sembra maggiormente evidente in quei pazienti che presentano forme più aggressive di malattia, con un numero maggiore di articolazioni coinvolte, elevati indici di flogosi ed interessamento extra-articolare.

L'infiammazione vascolare ed il relativo aumento del rischio CV sono presenti già dalle fasi iniziali di malattia, ed alcuni studi parlano di un esordio addirittura precedente all'insorgenza dei sintomi dell'artrite (7, 8). Di conseguenza, soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio CV, è fondamentale una diagnosi precoce di AR per prevenire la comparsa di complicanze CV. L'uso dei farmaci di fondo, i cosiddetti Disease Modifying Antirheumatic Drugs sintetici (sDMARDs) e biologici (bDMARDs), permette di raggiungere la remissione clinica della malattia e di determinare una riduzione del rischio CV.

### **Valutazione dell'aterosclerosi nei pazienti con AR**

L'associazione, nei pazienti con AR, tra elevati livelli di PCR ed accelerato svilup-

po di aterosclerosi è stata ben descritta in pazienti fattore reumatoide (FR) o anti-citrullina (anti-CCP) positivi (9). Goodson ha analizzato la PCR come predittore di mortalità per infarto miocardico acuto (IMA) mostrando un incredibile *hazard ratio* (HR) di 7,4 nel gruppo positivo per il FR e valori di PCR  $\geq 4$  mg/l (10). Nei pazienti con AR è stato documentato un aumento significativo dello spessore medio-intimale (Intima Media Thickness - IMT), indice ecografico di aterosclerosi subclinica, rispetto ai controlli sani comparati per età e sesso, prevalentemente correlato all'attività di malattia (11). In un recente studio sono stati valutati pazienti con AR, positivi per gli anti-CCP o per il FR, che hanno mostrato un'incidenza maggiore di disfunzione endoteliale e di aumentato IMT (12). Come noto il valore di IMT  $> 0,6$  mm può essere considerato un *marker* di malattia aterosclerotica subclinica (13), e lo studio delle carotidi può rappresentare uno specchio delle condizioni anche di altri vasi, come le coronarie. Nello studio di Gerli il valore medio di IMT, è risultato più alto nei pazienti anti-CCP positivi rispetto agli anti-CCP negativi ed ai controlli. Le uniche 2 variabili associate all'IMT carotideo (cIMT) sono risultate PCR e anti-CCP, per cui, considerando che la PCR è un fattore di rischio CV già noto, gli anti-CCP sembrerebbero avere un ruolo importante nella valutazione del rischio CV (12). Inoltre appare di rilievo il fatto che gli anti-CCP sono stati individuati in numerosi tessuti extrascheletrici coinvolti nell'AR, come il tessuto polmonare, l'endotelio, l'endocardio e la mucosa orale (14).

### **Le raccomandazioni delle società scientifiche e l'utilizzo degli score di previsione del rischio CV**

La gravità del rischio CV nell'AR è ormai nota da tempo e per fronteggiare questo

problema nel 2010 sono state pubblicate le prime raccomandazioni per la gestione del rischio CV da parte dell'EULAR (European League Against Rheumatism). Queste prevedono una valutazione annuale del rischio CV attraverso l'utilizzo delle Linee Guida Nazionali e, in caso d'indisponibilità, raccomandano l'impiego delle carte europee del Progetto SCORE. In particolare si raccomandava di trattare appropriatamente tutti i fattori di rischio CV identificati e di abbattere significativamente l'infiammazione attraverso l'utilizzo delle terapie anti-reumatiche al fine di ridurre il rischio CV connesso ad un prolungato stato infiammatorio. Le raccomandazioni EULAR 2010 per la valutazione del rischio CV (15), e le evidenze delle più recenti revisioni della letteratura (16), consigliano la misurazione annuale dei fattori di rischio CV in pazienti affetti da AR.

In particolare, sono state stilate 10 raccomandazioni per il management del rischio CV nell'AR, che possono essere applicate anche alla gestione del rischio CV nell'Artrite Psoriasica (ApS) e nella Spondilite Anchilosante (SA) (Tabella 1).

Le strategie per la prevenzione delle patologie CV, nella popolazione generale, sono basate sul calcolo della mortalità a 10 anni attraverso l'algoritmo SCORE in Europa e Framingham negli Stati Uniti, i quali prendono in considerazione i tradizionali fattori di rischio. Tuttavia, nei pazienti affetti da AR l'incremento del rischio CV è solo parzialmente spiegato dai tradizionali fattori di rischio ma l'infiammazione non è inclusa come parametro nelle equazioni dello SCORE o del Framingham score. Altri fattori associati ad un incrementato rischio CV sono la durata della patologia, la positività degli anti-CCP e del FR e le manifestazioni extra-articolari. Il punteggio SCORE va moltiplicato per 1,5 nei pazienti con AR quando ci sono almeno due

delle seguenti caratteristiche: positività FR o anti-CCP, sintomi extra-articolari, durata della patologia maggiore di 10 anni (15).

Sono stati eseguiti numerosi studi per valutare l'applicabilità e l'efficacia di vari modelli nel predire il rischio CV nei pazienti con AR.

La maggior parte dei modelli testati nel corso degli studi non è stata in grado di predire l'aterosclerosi subclinica. Molteplici interferenze potrebbero spiegare le difficoltà incontrate da tutti i modelli testati. L'unico modello, nonostante i limiti sopra descritti, che ha raggiunto una predittività significativa nella popolazione affetta da AR, è quello europeo dello SCORE.

**Tabella 1 - Raccomandazioni EULAR sulla gestione del rischio CV nei pazienti con AR, ApS ed SA.**

|    |   |
|----|---|
| 1  | AR va considerata come una condizione ad alto rischio di sviluppo di malattie CV. Questo rischio sembrerebbe legato sia all'aumento dei tradizionali fattori di rischio CV che dell'infiammazione   |
| 2  | Per ridurre il rischio CV è necessario un controllo adeguato dell'attività di malattia  |
| 3  | È raccomandata una valutazione del rischio CV utilizzando le LG nazionali per tutti i pazienti con AR e va rivalutato ogni anno anche nei pazienti con ApS e SA. Va inoltre ricalcolato qualora si modifichi la terapia con farmaci antireumatici   |
| 4  | I modelli di rischio vanno adattati ai pazienti con AR tramite l'introduzione di un fattore di moltiplicazione di 1,5 che va utilizzato qualora gli stessi presentino 2 dei seguenti 3 criteri:<br>- durata di malattia da oltre 10 anni<br>- FR o anti-CCP positivi<br>- presenza di manifestazioni extrarticolari |
| 5  | Il rapporto Colesterolo Tot/Colesterolo HDL va utilizzato quando si applica il modello SCORE  |
| 6  | Gli interventi terapeutici devono seguire le linee guida nazionali  |
| 7  | Sono da preferire trattamenti con: statine, ACE-inibitori e/o antagonisti dell'ATI  |
| 8  | Non è stato ancora completamente definito il ruolo dei FANS tradizionali e dei COXib sul rischio CV. Si raccomanda cautela nella prescrizione in particolare nei pazienti con rischio CV documentato o in presenza di fattori di rischio CV   |
| 9  | I corticosteroidi vanno utilizzati al minor dosaggio possibile  |
| 10 | Si raccomanda la sospensione del fumo   |

## Terapia dell'AR e rischio CV

La terapia nell'AR è finalizzata a sopprimere o almeno ridurre la risposta infiammatoria sistemica. Il raggiungimento di questo obiettivo permette da un lato un miglioramento clinico della AR (che deve mirare alla remissione o per lo meno alla low-disease activity) e dall'altro una diminuzione del rischio CV attraverso una riduzione dell'infiammazione sistemica (17). La terapia antireumatica prevede il trattamento con varie classi di farmaci che hanno mostrato un'efficacia clinica diversa ed anche diversi effetti per quello che riguarda il rischio CV. In particolare molte terapie ad azione anti-infiammatoria sono state considerate come possibili strategie terapeutiche utili per migliorare l'*outcome* CV nei pazienti con AR (18). Questo atteggiamento terapeutico viene suggerito anche dalle ultime linee guida EULAR per il trattamento dell'AR, che raccomandano il raggiungimento della remissione clinica o di una bassa attività di malattia nel minor tempo possibile non solo per portare ad un miglioramento degli *outcomes* funzionali e strutturali, ma anche per ridurre il rischio CV (15-20). Proprio per analizzare il ruolo e l'efficacia nel correggere il rischio CV delle classiche terapie farmacologiche per l'AR, negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi e sono state recentemente operate delle meta-analisi inerenti l'impatto della terapia con inibitori del Tumor Necrosis Factor alfa (anti-TNF $\alpha$ ), Methotrexate (MTX), Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e steroidi (CCS) (19).

### Fans tradizionali ed inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COX 2 inibitori)

Esistono numerose evidenze sul ruolo dei FANS nel favorire l'insorgenza o peg-

giornare uno stato ipertensivo, aumentare la ritenzione idrica, indurre una insufficienza renale e peggiorare situazioni latenti di scompenso cardiaco (21).

Se da una parte sembra che alcuni FANS come il naprossene abbiano effetto antitrombotico, altri come l'ibuprofene sembrano antagonizzare l'effetto antiaggregante dell'aspirina. Incerto è invece l'effetto antagonizzante sull'attività antiaggregante dell'aspirina dei COX-2 inibitori, anche se sembra possibile un loro effetto pro-trombotico diretto, probabilmente legato a un effetto negativo sulla produzione endoteliale di prostaciclina (22).

Da una revisione della letteratura si evidenzia come i FANS aumentino il rischio di tutti gli eventi cardiovascolari (RR, 1,18; 95% CI 1,01-1,38; p=0,04) ictus compreso. Questo effetto appare principalmente causato dai COX-2 inibitori (RR, 1,36; 95% CI 1,10-1,67; p=0,004) piuttosto che dai FANS non selettivi (RR, 1,08; 95% CI 0,94-1,24; p=0,28). In questa metanalisi venivano inclusi alcuni studi che prendevano in considerazione il rofecoxib, farmaco che è stato ritirato dal commercio proprio per il suo sfavorevole rapporto rischio/beneficio sulle patologie CV.

Pertanto sono state successivamente realizzate due metanalisi separate per rofecoxib e celecoxib. Mentre il rofecoxib sembra aumentare il rischio di tutti gli eventi CV (RR, 1,58; 95% CI 1,24-2,00; p<0,001), non accade lo stesso per il celecoxib (RR, 1,03; 95% CI 0,80-1,32; p=0,81) (19).

### Corticosteroidi

È stato dimostrato che i corticosteroidi (CCS) sono associati ad un aumento dose-dipendente del rischio di eventi CV soprattutto nei pazienti anziani. Nella meta-analisi di Roubille i CCS sono associati ad un incremento del rischio di infarto mio-

cardico, ictus e scompenso cardiaco (RR, 1,47; 95% CI 1,34 - 1,60;  $p < 0,001$ ). L'effetto sfavorevole di questi farmaci potrebbe essere spiegato dalla loro azione sull'assetto lipidico (aumento del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL) con conseguente progressione delle lesioni aterosclerotiche (19). Altri effetti sfavorevoli dei CCS sono quelli sul metabolismo glucidico e sulla pressione arteriosa. Le basse dosi di CCS (rispetto alle alte dosi) si associano generalmente ad un minore aumento del rischio CV (23).

### sDMARDs

Il methotrexate (MTX) è il sDMARD più frequentemente prescritto; per la sua spiccata attività antinfiammatoria pare possa avere un benefico effetto sul rallentamento della progressione delle lesioni vascolari (24). Infatti, ha mostrato di ridurre i *marker* di infiammazione come PCR, IL-6, TNF $\alpha$  senza particolari effetti sulla funzionalità piastrinica, sui livelli sierici di lipidi e sulla resistenza all'insulina (25).

D'altro canto, l'incremento dell'omocisteina causato dal MTX può essere facilmente neutralizzato dalla concomitante somministrazione di folati. Una correlazione statisticamente significativa è stata inoltre trovata tra terapia con MTX e riduzione del rischio di tutti gli eventi avversi CV (RR, 0,72; 95% CI 0,57 - 0,91;  $p = 0,007$ ) ed in particolare del rischio di infarto del miocardio. La riduzione del rischio CV correlata all'utilizzo di MTX potrebbe essere dovuta inoltre alla funzione di risparmiatore di steroidi propria del farmaco; infatti nei pazienti non in terapia con MTX si ricorre più spesso a FANS e COXIB o a dosi maggiori di steroidi con conseguente aumento degli eventi avversi CV. Infine, anche la leflunomide si è dimostrata un farmaco con spiccate proprietà antinfiammatorie, discretamente tol-

lerato e di possibile utilizzo in associazione con altri farmaci (25). In conclusione, l'uso precoce di sDMARDs sembra ridurre le complicanze CV ed anche la mortalità nei pazienti con AR (26), un effetto che appare più evidente negli anziani (27).

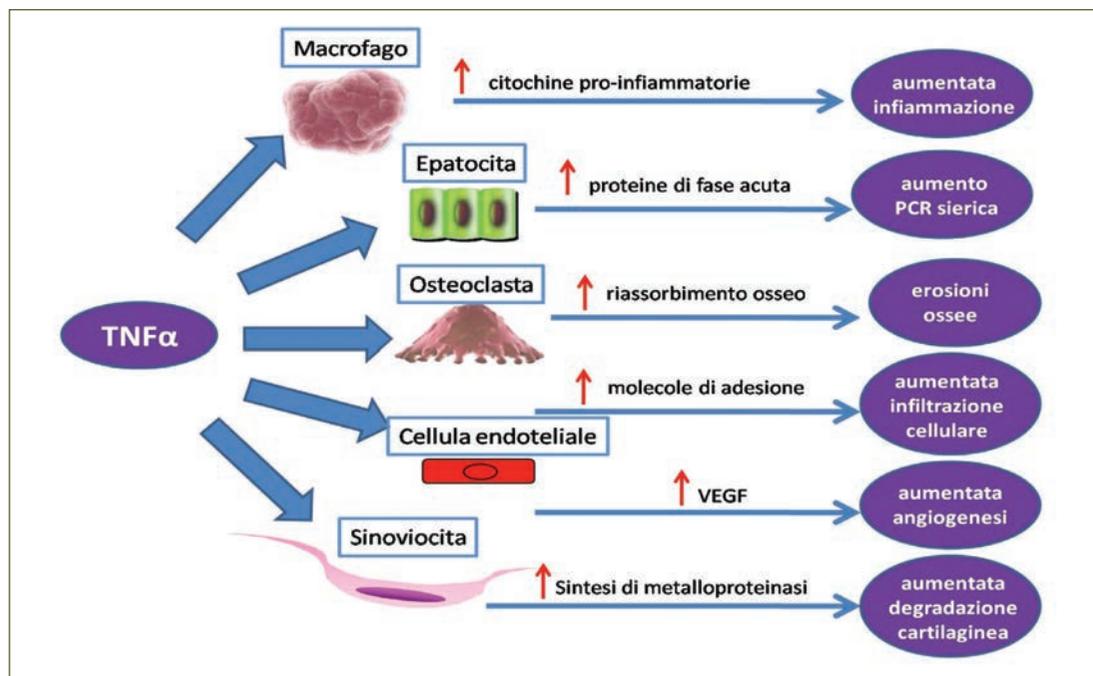
### bDMARDs

La nuova frontiera terapeutica dell'AR è rappresentata oggi dalla terapia biologica. Gli inibitori del TNF $\alpha$  sono stati i primi agenti bDMARDs introdotti, utilizzati in pazienti con insufficiente risposta o intolleranza al MTX o ad altri sDMARDs ed hanno mostrato un'efficacia superiore a quest'ultimi con tassi particolarmente alti di remissione e con maggiori benefici sulla riduzione dei danni strutturali (28, 29) (*Figura 2*).

Sebbene l'approccio aggressivo *treat-to-target* con sDMARDs sia associato ad importanti tassi di remissione, l'uso di bDMARDs rappresenta una opportunità soprattutto nelle forme iniziali di AR nelle quali sembra presentare i maggiori benefici nel ridurre il rischio di complicanze CV.

I pazienti con AR mostrano un aumento dell'IMT già nelle fasi precoci della malattia. Pertanto, l'utilizzo nelle fasi iniziali di malattia degli anti-TNF $\alpha$  potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica per rallentare la progressione dell'aterosclerosi; al contrario, nella pratica clinica, essi vengono utilizzati frequentemente come seconda scelta nei pazienti scarsamente responsivi ai sDMARDs e che presentano quindi una durata di malattia più lunga e quindi un aumentato rischio CV.

È inoltre stato dimostrato che il TNF $\alpha$  è implicato in tutti gli stadi dell'aterosclerosi, dalla disfunzione endoteliale alla formazione e rottura della placca fino alla promozione di uno stato pro-trombotico; gioca anche un ruolo importante nell'insulino-resisten-



**Figura 2** - Ruolo del TNF $\alpha$  nella patogenesi dell'infiammazione e del danno articolare nella AR.

Le funzioni del TNF $\alpha$  sono molteplici ed agiscono su diverse cellule effettrici tra cui: i monociti ed i macrofagi che vengono attivati e portano ad un' aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie; gli epatociti che stimolano la produzione di proteine della fase acuta ed in particolare la PCR (Proteina C Reattiva) ed il fibrinogeno; gli osteoclasti con conseguente aumentato riassorbimento osseo; le cellule endoteliali, portando all'aumento del VEGF (vascular endothelial growth factor) con successiva aumentata angiogenesi responsabile della formazione del panno sinoviale e concomitante aumento delle molecole di adesione con aumentata infiltrazione cellulare; i sinoviociti ed i condrociti, aumentando la produzione di metalloproteinasi che portano a loro volta ad un' aumentata degradazione cartilaginea.

za e nella dislipidemia (30). Studi recenti hanno documentato un miglioramento del profilo lipidico e della vasodilatazione brachiale endotelio-dipendente in pazienti con AR trattati con antagonisti del TNF $\alpha$ , suggerendo un effetto protettivo sul rischio aterosclerotico prevalentemente correlato alla riduzione della flogosi sistemica (31).

Per valutare il rischio CV in corso di terapia con anti-TNF $\alpha$  è stata eseguita nel 2011 una revisione sistematica della letteratura (32) che ha preso in considerazione diverse comorbidità CV.

Le comorbidità CV sono state inizialmente analizzate nel loro insieme suggerendo come gli anti-TNF $\alpha$  riducano il rischio no-

nostante una potenziale perdita dell'effetto nei pazienti anziani. Alcuni studi peraltro hanno dimostrato un effetto sfavorevole degli antagonisti del TNF $\alpha$  nel precipitare lo scompenso cardiaco e nel peggiorare il profilo lipidico (33).

Infine, nei vari studi gli anti-TNF $\alpha$  non sono risultati associati ad una riduzione del rischio di ictus. Di rilievo appare il fatto che i pazienti che rispondono all'anti-TNF $\alpha$  potrebbero avere una riduzione significativa del rischio di infarto rispetto ai *non-responder* (34) ed in quelli che rispondono all'anti-TNF $\alpha$  il rischio potrebbe ridursi in soli 6 mesi (35). I limiti di queste considerazioni sono legati ai *bias* presenti negli studi: gli

anti-TNF $\alpha$  sono più comunemente usati in pazienti con malattia grave e d'altro canto i pazienti con il più alto rischio CV non sono in genere trattati con anti-TNF $\alpha$ ; il fattore di confondimento più evidente è l'uso del MTX (che diminuisce il rischio CV), per cui non si riesce a discriminare se la riduzione del rischio CV osservata negli studi sia effettivamente legata al ruolo degli anti-TNF $\alpha$  o solo al MTX o ad entrambi.

## Conclusioni

Da quanto esposto emerge in maniera evidente come l'AR sia una malattia progressivamente invalidante, il cui trattamento mediante farmaci antireumatici possa rallentarne l'evoluzione migliorando la qualità della vita del paziente.

È altrettanto evidente che i soggetti con AR rappresentano un sottogruppo di pazienti in cui l'evoluzione delle lesioni vascolari, soprattutto coronariche, è particolarmente accelerata.

Non vi è dubbio, quindi, che l'AR rappresenti di per sé un rischio emergente di coronaropatia che va contrastato con una terapia specifica aggressiva e con un atteggiamento altrettanto aggressivo in merito

alla prevenzione ed al trattamento farmacologico dei fattori di rischio convenzionali.

Senza dubbio il capitolo della patogenesi dell'aterosclerosi in corso di AR è ancora in parte da scrivere. L'infiammazione sembra comunque giocare un ruolo di primo piano attraverso molteplici meccanismi intrinsecamente collegati e il cui percorso ha come comune meta finale il danno endoteliale. Nei pazienti con AR, il trattamento precoce ed appropriato della flogosi accanto alla correzione degli altri fattori di rischio noti è in grado di contrastare lo sviluppo del processo aterosclerotico e di conseguenza l'insorgenza e l'aggravamento della malattia CV.

In particolare i farmaci anti TNF $\alpha$ , che hanno un ruolo centrale nella terapia dell'AR, hanno mostrato di poter ridurre in maniera efficace il rischio CV e la disfunzione endoteliale. In ultimo, considerando che alcuni studi hanno evidenziato una riduzione degli eventi CV in modelli animali (36) ed umani (37) senza comorbidità reumatologiche trattati con basse dosi di MTX, sarà interessante per il futuro valutare se le attuali terapie utilizzate nell'AR possano avere un ruolo anche nel trattamento di altre patologie a maggiore rischio CV.

## Glossario

**Terapia Biologica:** Farmaci sintetizzati grazie a tecniche di biologia molecolare (biotecnologia) ed ingegneria genetica, capaci di interferire selettivamente con specifici bersagli cellulari e umorali coinvolti nel meccanismo patogenetico delle malattie autoimmuni.

**DMARDs:** I farmaci antireumatici modificanti la malattia, dall'inglese disease-modifying antirheumatic drugs, sono una classe di farmaci, non correlati chimicamente tra loro, che presentano una comune azione nel ridurre la progressione dell'artrite reumatoide, si dividono ulteriormente in biologici e sintetici (bDMARDs ed sDMARDs). Questi farmaci si differenziano dai

farmaci anti-infiammatori non steroidei e dai corticosteroidi, che combattono il processo infiammatorio ma non hanno effetto sulle cause scatenanti.

**Remissione clinica:** il grado di attività di malattia viene misurato tramite appropriati strumenti clinimetrici (DAS28, SDAI) che elaborano attraverso un calcolo matematico il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, la valutazione globale dell'attività di malattia ed i parametri di laboratorio, quali velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR). Si definisce remissione clinica il raggiungimento di un DAS 28 <2,6 e di uno SDAI <3,3.

**RIASSUNTO**

Negli ultimi anni sono emerse sempre maggiori evidenze circa un'associazione tra malattie CV ed artropatie infiammatorie, tra le quali la più importante è l'Artrite Reumatoide (AR). Nei pazienti affetti da AR, è documentato un aumento del rischio CV fino a cinque volte. In questi soggetti l'attivazione della cellula endoteliale, l'infiammazione ed il rilascio di citochine sono eventi precoci e costituiscono il substrato dell'accelerato processo aterosclerotico. Alcune terapie utilizzate per trattare l'AR possono rappresentare un fattore aggiuntivo di rischio CV. Si è visto infatti come la terapia con i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e corticosteroidi (CCS) rappresenti un fattore di rischio CV potendo influenzare i primi i livelli di pressione arteriosa, ed i secondi anche i livelli di lipidi ematici e della glicemia. I farmaci di fondo sintetici, tra cui il più utilizzato è il Methotrexate (MTX), al contrario hanno mostrato di ridurre il rischio CV e la mortalità generale riducendo i livelli d'infiammazione sistemica. I farmaci di fondo biologici, in particolare gli anti Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF $\alpha$ ), hanno mostrato un effetto positivo sulla prevenzione del danno aterosclerotico, sulla riduzione del rischio di infarto miocardico e più in generale sul rischio CV globale. Una terapia precoce ed efficace con farmaci di fondo (sintetici e biologici) potrebbe rappresentare dunque una valida opzione terapeutica per trattare sia l'AR che il rischio CV connesso all'aumentata flogosi sistemica, substrato comune di entrambe le patologie.

**Parole chiave:** artrite reumatoide (AR); rischio cardiovascolare CV; farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); corticosteroidi (CCS); methotrexate (MTX); anti-TNF $\alpha$ .

**Bibliografia**

- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 107: 1303-1307.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1524-1529.
- Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1309-1313.
- Del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 1833-1840.
- Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004; 109: 2818-2825.
- Crowson CS, Liao KP, Davis III JM, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *The American Heart Journal*. 2013; 166(4): 622-628.
- Södergren A, Karp K, Boman K, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Research and Therapy* 12 (4) article R158, 2010.
- Kerola AM, Kerola T, Kauppi MJ, et al. Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1826-1829.
- Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2293-2299.
- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2010-2019.
- Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1489-1497.
- Warrington KJ. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis: hitting two birds with one stone? *Arthritis Rheum*. 2004; 51: 309-310.
- Gerli R, Bocci EB, Sherer Y, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(5): 724-725.
- Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007; 46(1): 70-75.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EU-LAR evidence-based recommendations for car-

- diovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 325-31.
16. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014; 44(1): 1-8.
  17. De Vecchis R, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatolian J Cardiol*. 2015; 15(0).
  18. Roubille F, Kritikou EA, Roubille C, et al. Emerging anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5840-5849.
  19. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 480-489.
  20. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 631-637.
  21. Nurmohamed Mt, van Halm VP, Dijmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatic arthritis. *Drugs*. 2000; 62(11): 1599-1609.
  22. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003; 42: 607-613.
  23. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, et al. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Jt. Bone Spine*. 2011; 78: 23-30.
  24. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35: 540-543.
  25. Ariger M, Graninger WB. Treating rheumatoid arthritis with new disease modifying drugs. *Acta Med Austriaca*. 2002; 29(1): 33-35.
  26. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2010; 49: 295-307.
  27. Solomon DH, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF-alpha blockade with nonbiologic DMARDs. *Am J Med* 126(8): 730 e 9-730 e 17, 2013.
  28. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 75-85.
  29. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomized controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014; 383: 321-332.
  30. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002; 106: 2184-2187.
  31. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010; 55: 333-338.
  32. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1193: 153-159.
  33. Westlake SL, Colebatch AN, et al. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011; 50: 518-531.
  34. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008; 156: 336-341.
  35. Jacobsson LT, Turesson C, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1213-1218.
  36. Bulgarelli A, Martins Dias AA, et al. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J CardiovascPharmacol*. 2012; 59: 308-314.
  37. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35: 540-543.