



► **Sonderdruck**

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

► **Rheumatoide Arthritis – das kardiovaskuläre Risiko ist hoch, aber beeinflussbar**

Rheumatoid arthritis – cardiovascular risk is high,
but manageable

C. Fiehn

Rheumatoide Arthritis – das kardiovaskuläre Risiko ist hoch, aber beeinflussbar

C. Fiehn

Rheumatologie, Kardiologie

Schlüsselwörter

- ▶ rheumatoide Arthritis
- ▶ Risikofaktoren
- ▶ Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Keywords

- ▶ rheumatoid arthritis
- ▶ risk factors
- ▶ cardiovascular diseases

Was ist neu?

- ▶ **Kardiovaskuläres Risiko bei rheumatoider Arthritis:** Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist bereits bei Diagnosestellung nachweisbar und nimmt mit anhaltender Entzündungsaktivität zu.
- ▶ **Statine bei RA-Patienten:** Mehr und mehr Daten sprechen dafür, dass Statine auch bei RA-Patienten wirksam sind, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Durch die cholesterinkatabole Wirkung der rheumatischen Entzündung können aber nur der atherogene Index und nicht die absoluten Werte des LDL-Cholesterin für die Indikationsstellung herangezogen werden.
- ▶ **Methotrexat und TNF-Inhibitoren zur Reduktion des CV-Risikos?** Methotrexat und TNF-Inhibitoren haben eine überragende Bedeutung in der Kontrolle der Erkrankung und sind wahrscheinlich auch in der Lage das CV-Risiko bei der RA signifikant zu reduzieren.

Kardiovaskuläres Risiko bei rheumatoider Arthritis

In den letzten Jahren sind große Anstrengungen unternommen worden, um Kriterien für die Frühdiagnose der rheumatoiden Arthritis (RA) wie auch der Remission zu erarbeiten und zu etablieren [5, 6]. Diese zielen darauf, durch eine frühere Diagnose und zielorientierte Therapie („Treat to target“) Folgeschäden der Erkrankung zu verhindern. Ähnliche Konzepte wurden bereits seit Längerem bei der arteriellen Hypertonie oder beim Diabetes mellitus (DM) erfolgreich angewandt. Neben der Invalidität durch die rheumatische Erkrankung ist auch die kardiovaskuläre (CV) Morbidität eine Krankheitsfolge der RA. Deren Risiko ist um ca. 50% gegenüber Patienten ohne RA erhöht, und die CVD trägt daher wesentlich zur erhöhten Mortalität dieser Erkrankung bei [1]. Eine aktuelle populationsbasierte Kohortenstudie [9], für die die Daten aller Dänen über 10 Jahre ausgewertet wurden, zeigte, dass die adjustierte Inzidenzrate für CVD mit 1,7 (CI 1,5–1,9) bei der RA identisch war zu der des Diabetes mellitus in der gleichen Kohorte, so dass sich diese beiden Krankheiten als Risikofaktor für CVD gleichen.

Es ist bekannt, dass die traditionellen Framingham-Risikofaktoren der CVD auch bei der RA wirksam sind, aber nur ca. 40% des Risikos erklären (im Gegensatz zu ca. 80% bei Patienten ohne RA). Hinzu kommen bei der RA krankheitsspezifische Risikofaktoren wie positive Rheumafaktoren oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA), die Präsenz extraartikulärer Manifestationen wie z.B. Vaskulitis und vor allem die kumulative Krankheitsaktivität über die Zeit (gemessen mit der „area under the curve“ des Disease Activity Scores; DAS-AUC) [2]. In den DAS gehen neben der Zahl der entzündeten Gelenke auch die laborchemische Entzündung in Form von BKS oder C-reaktivem Protein ein. Der Wert traditioneller Risikofaktoren der CVD bei RA weist mehrere Besonderheiten auf: Die katabole Wirkung der chronischen Entzündung bei RA führt zu einem Abfall der Cholesterinwerte von LDL- und HDL-Cholesterin bei lang anhaltender Entzündung. Paradoxiertweise ist dieser Abfall dann mit einem erhöhten CV-Risiko assoziiert. Die Risikoeinschätzung des CV-Risikos bei der RA kann daher nicht an den absoluten Zahlen von Gesamtcholesterin oder LDL-Cholesterin festgemacht werden, sondern nur am atherogenen Index, d.h. der Ratio von Gesamtcholesterin und HDL [6].

Die European League Against Rheumatism (EULAR) hat kürzlich unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erkenntnisse Empfehlungen zum Management des CV-Risikos bei Patienten mit RA, Psoriasisarthritis und ankylosierende Spondylitis herausgegeben [14] (▶ Tab.1). Neu und besonders wichtig ist die Empfehlung, dass der auf den Framingham-Risikofaktoren und dem Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten basierende Score zur Errechnung des CV-Risikos [3] bei RA-Patienten mit dem Faktor 1,5 multipliziert wird. Dabei sollen aber mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein: 1. Krankheitsdauer der RA von mehr als 10 Jahre. 2. Positiver Rheumafaktor und/oder ACPA. 3. Schwere extraartikuläre Manifestationen der RA.

Seit der Publikation dieser Empfehlungen sind weitere Untersuchungen publiziert worden, die zeigen, dass diese Risikoberechnung in Zukunft auch auf die frühe RA angewendet werden sollte. Es wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass das CV-Risiko bei RA über die Zeit akkumuliert, abhängig davon wie hoch die Krankheitsaktivität war [5]. Demnach hätten also Patienten mit längerer Krankheitsdauer und längeren Zeiten der Krankheitsaktivität ein höheres Risiko für CV-Ergebnisse. In einer aktuellen Metaanalyse von Ke-

Institut

ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1327421
Dtsch Med Wochenschr 2013;
138: 202–204 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. C. Fiehn
ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden
Rotenbachtalstr. 5
76530 Baden-Baden
Tel. 07221/352401
Fax 07221/352490
eMail
c.fiehn@acura-kliniken.com

Tab. 1 EULAR-Empfehlungen für das Management des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 2010 [14]. *Neuere Daten (siehe Text) legen nahe, dass auch Patienten, welche die in Punkt 4 beschriebenen Kriterien nicht erfüllen (z.B. Krankheitsverlauf < 10 Jahre) bereits die Risikokriterien erfüllen. Es wird vermutet, dass neben der RA auch die ankylosierende Spondylitis und die Psoriasisarthritis CV-Risikofaktoren sind. Außer Punkt 4 gelten die Empfehlungen daher auch für diese Diagnosen.

Empfehlungen	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
1. Die RA sollte als Risikofaktor für CV-Erkrankungen angesehen werden. Das erhöhte Risiko scheint sowohl auf einer erhöhten Prävalenz traditioneller Risikofaktoren als auch auf der entzündlichen Krankheitsaktivität zu beruhen.	2b-3	B
2. Um das CV-Risiko zu mindern, ist eine adäquate Kontrolle der entzündlichen Krankheitsaktivität erforderlich.	2b-3	B
3. Eine jährliche Einschätzung des CV-Risikos nach nationalen Empfehlungen sollte für alle Patienten mit RA durchgeführt werden.	3-4	C
4*. Die bekannten Scores für CV-Risiko sollten mit dem Faktor 1,5 für RA-Patienten multipliziert werden, wenn 2 der folgenden Kriterien vorliegen: A: Krankheitsdauer länger als 10 Jahre B: positiver Rheumafaktor oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) C: schwere extraartikuläre Manifestationen	3-4	C
5. Bei der Risikoevaluierung mithilfe des SCORE-Modells [19] sollte der Quotient aus Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin verwendet werden	3	C
6. Die Therapie mit lipidsenkenden und/oder blutdrucksenkenden Medikamenten und andere Interventionen sollten nach nationalen Empfehlungen durchgeführt werden.	3	C
7. Statine, ACE-Hemmer und/oder Angiotensinrezeptorblocker sind die bevorzugten Substanzen.	2a-3	C-D
8. Die Rolle, die COX2-selektive Inhibitoren oder die meisten nichtsteroidalen Antirheumatika bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielen, ist nicht endgültig geklärt. Sie sollten daher mit Vorsicht verordnet werden, besonders bei Patienten mit bekannter CV-Erkrankung oder bei Vorliegen von Risikofaktoren.	2a-3	C-D
9. Glukokortikoide sollten in der niedrigsten möglichen Dosis eingesetzt werden.	3	C
10. Beratung des Patienten zur Beendigung des Rauchens	3	C

rola et al. [8] wurde die Frage überprüft, wann tatsächlich erstmals Einflüsse auf das CV-Risiko bei Patienten mit RA nachgewiesen worden sind. Interessanterweise wurde in der Mehrzahl der Studien im Vergleich zu Kontrollkollektiven schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine verminderte vasodilatatorische Reaktion und eine vergrößerte Intima-Media-Dicke der Carotiden als indirekten Hinweis auf subklinische Arteriosklerose gefunden. Die reduzierte vasodilatatorische Reaktion war zum Teil unter einer erfolgreichen anti-inflammatorischen Therapie rückläufig. Darüber hinaus fand sich eine deutlich erhöhte CVD-Rate auch schon in den ersten Jahren der RA [9]. Maradit-Kremers et al. [10] wiesen bereits in den 2 Jahren vor Diagnose der RA ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte nach. Dazu passt, dass vor dem Auftreten der RA bereits über längere Zeit erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte nachweisbar sind [12]. Der inflammatorische Prozess, der für das Auftreten der RA verantwortlich ist, und den klinischen Zeichen der RA lange vorausgeht, führt also schon zu Beginn und vielleicht sogar schon vor der ersten Manifestation der RA zu einem erhöhten CV-Risiko. Diese kann sich wahrscheinlich durch eine adäquate Therapie wieder verbessern, bei nicht ausreichender Kontrolle der Entzündungsaktivität dann aber allmählich

über die Jahre zunehmen. Diese Daten führen zu der Hypothese, dass der RA und der CVD gemeinsame pathogenetische Mechanismen zu Grunde liegen könnten, und dass die CVD damit weniger eine Folgeerkrankung der RA als eine gleichzeitig auftretende Manifestation der primär entzündlichen Erkrankung ist. Auf jeden Fall ist eine Krankheitsdauer von 10 Jahren als Mit-Kriterium für ein erhöhtes CV-Risiko bei der RA wohl als zu lange anzusehen, und wird wahrscheinlich bei einer Aktualisierung der EULAR-Empfehlungen geändert werden.

Klinische Relevanz

Bei der Betreuung von RA-Patienten muss schon früh im Krankheitsverlauf an das erhöhte CV-Risiko gedacht und ggf. modifizierbare Risikofaktoren müssen rechtzeitig behandelt werden.

Statine bei RA-Patienten

▼ Mit der Erkenntnis, dass das CV-Risiko durch eine RA im gleichen Ausmaß wie durch einen Diabetes mellitus erhöht wird, ergeben sich verschiedene Fragen: Ist die RA so wie der Diabetes mellitus als CVD-Äquivalent zu sehen? Daraus würden sich direkt therapeutische Konsequenzen zur Prophylaxe von CV-Ereignis-

sen ergeben. Hat eine Therapie mit Statinen bei RA den gleichen protektiven Effekt wie bei Vorliegen anderer CV-Risikofaktoren? Da eine inverse Korrelation zwischen den Gesamtcholesterinwerten und dem CV-Risiko bei der RA besteht, ist dies nicht unbedingt von vorn herein anzunehmen. Bisher existieren noch keine Ergebnisse von prospektiven Studien, auch wenn eine solche derzeit in Großbritannien in der TRACE-RA-Studie („trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in rheumatoid arthritis“) durchgeführt wird (www.clinicaltrials.gov). In einer aktuellen Subgruppenanalyse zweier Studien zur Reduzierung des CV-Risikos durch eine Statintherapie wurden diese Fragen versucht zu beantworten [16]. In den beiden großen prospektiven Studien zur Primärprophylaxe von CVD durch Statine wurden insgesamt 18889 Patienten mit 80 mg oder 10 mg Atorvastatin oder 20–40 mg Simvastatin behandelt und verschiedene CV-Endpunkte inkl. der CV-Mortalität untersucht. Post hoc wurden 199 Patienten mit RA, 46 mit ankylosierender Spondylitis und 35 mit Psoriasisarthritis identifiziert. Es bestätigte sich die Beobachtung, dass Patienten mit RA zu Beginn der Studie niedrigere Gesamtcholesterinwerte hatten als Patienten ohne RA. Die Wirkung der Statintherapie auf die Cholesterinwerte wie auch auf die Senkung des CV-Risikos war aber in

der Gruppe mit den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gleich wie in der Gesamtgruppe. Im Gesamtkollektiv wie auch bei den Patienten mit Arthritis wurde mit der höheren Statindosis eine 20%ige Reduktion des CV-Risikos im Vergleich mit der niedrigeren Dosis erreicht. Diese Ergebnisse bestätigen eine frühere Arbeit ebenfalls von 2012 [17]: Eine populationsbasierte Kohortenstudie bei 430 Patienten mit RA (davon 181 Statin-behandelt) konnte ebenfalls eine Reduktion der CV-Morbidität und auch Mortalität in der Primärprävention durch den Einfluss von Statinen nachweisen. Einen indirekten Hinweis auf die Wirkung von Statinen bei Patienten mit RA gibt auch die Beobachtung, dass es in einer ebenfalls populationsbasierten Kohortenstudie von 4102 Patienten mit RA, die Statine einnahmen, zu einem signifikanten, 67%igen Anstieg des Risikos eines akuten Herzinfarkt-risikos kommt, wenn diese abgesetzt werden [4]. Vieles spricht also dafür, dass Statine in der Primärprophylaxe von CV-Ereignissen auch bei der RA wirksam sind. Die Indikationsstellung richtet sich dabei nach den in den EULAR-Empfehlungen festgehaltenen Regeln. Ob in Zukunft die RA wie der Diabetes mellitus als ein CVD-Äquivalent gesehen wird und damit noch früher Interventionen indiziert wären, müssen zukünftige Studien zeigen.

Klinische Relevanz

Auch wenn Ergebnisse aus prospektiven klinischen Studien noch fehlen, so sind doch Daten vorhanden, die einen Einsatz von Statinen zur Primär- und Sekundärprophylaxe von CVD auch bei Patienten mit RA rechtfertigen.

Methotrexat und TNF-Inhibitoren zur Reduktion des CV-Risikos?

Die systemische Entzündungsaktivität ist stark mit dem CV-Risiko der RA verknüpft. Schon lange ist bekannt, dass Therapien mit antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD), auch das Potenzial haben, das CV-Risiko positiv zu beeinflussen. In einer aktuellen Metaanalyse von Beobachtungsstudien wurde die Wirkung von Methotrexat (MTX) auf das CV-Risiko bei RA, anderen Arthritiden und Psoriasis systematisch untersucht und quantifiziert [11]. MTX hat eine überragende Bedeutung in der Behandlung der RA und ist Medikament der ers-

ten Wahl als Monotherapie sowie als Kombinationspartner der meisten Biologika. Nach Adjustierung für Krankheitsaktivität fand sich in 10 auswertbaren Studien ein um 36% (95%-Konfidenzintervall: 0,43–0,96) sowie nach Adjustierung von anderen anti-entzündlichen Medikamenten um 27% (95%-KI: 0,63–0,84) reduziertes Risiko für CVD unter einer Therapie mit MTX. Dies bestätigt frühere Untersuchungen [19]. Es wird vermutet, dass MTX neben der Wirkung auf die systemische Entzündung auch einen direkten atheroprotektiver Effekt durch Hemmung der Bildung von Schaumzell-Makrophagen und Förderung des zellulären Cholesterinrücktransports hat [15]. Neben MTX wurde auch für Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF)-Inhibitoren in Kohortenstudien und Registern ein hemmender Effekt auf das CV-Risiko festgestellt [18], wenn auch diese Ergebnisse nicht immer konsistent nachweisbar sind [8]. Prospektive Studien zur Wirkung von MTX oder TNF-Inhibitoren auf das CV-Risiko bei RA fehlen jedoch bisher. Glukokortikoide scheinen dagegen das Risiko auf CV-Ereignisse tendenziell zu erhöhen.

Klinische Relevanz

MTX wie auch TNF-Inhibitoren scheinen besonders günstige Effekte auf das CV-Risiko bei RA zu haben. Dies dürfte sich neben der Kontrolle der systemischen Entzündung und der Verhinderung von strukturellen Veränderungen der RA weiter positiv auf die Prognose der Erkrankung auswirken.

Autorenerklärung: De Autor hat Autoren- und Vortragshonorar von Medac sowie Vortrags- und Beraterhonorar von Pfizer, Abbott, MSD und UCB erhalten.

Literatur

- 1 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
- 2 Banerjee S, Compton AP, Hooker RS et al. Cardiovascular outcomes in male veterans with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1201–1205
- 3 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003
- 4 De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M et al. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1020–1024
- 5 Fiehn C. Rheumatoide Arthritis – Remission im Fokus einer zielorientierte Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 206–209
- 6 Fiehn C. Rheumatoide Arthritis: Meilensteine für Klassifikation und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 203–205
- 7 Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T et al. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1606–1615
- 8 Kleinert S, Krueger K. [Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 2011; 70: 464–472
- 9 Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 929–934
- 10 Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402–411
- 11 Micha R, Imamura F, Wyler von BM et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1362–1370
- 12 Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1310–1314
- 13 Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 482–487
- 14 Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325–331
- 15 Reiss AB, Carsons SE, Anwar K et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3675–3683
- 16 Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2836–2846
- 17 Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM et al. Effectiveness of statins on total cholesterol and cardiovascular disease and all-cause mortality in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39: 32–40
- 18 Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 518–531
- 19 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 (Oxford)* 2010; 49: 295–307



Prof. Dr. C. Fiehn
ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden