

Overdødelighed af hjerte-kar-sygdomme ved reumatoid arthritis

Jesper Lindhardsen¹, Gunnar Hilmar Gislason¹, Ole Ahlehoff¹, Ole Rintek Madsen² & Peter Riis Hansen¹

Reumatoid arthritis (RA) er associeret med betydelig overdødelighed pga. hjerte-kar-sygdom (CVD), og *Troelsen & Jacobsen* har tidligere i Ugeskriftet redegjort for forbindelsen mellem RA og CVD, bl.a. med beskrivelse af patofysiologiske paralleller mellem RA og aterosklerose, som begge er kroniske inflammatoriske sygdomme og i betydelig grad drives af de samme inflammatoriske celler og mediatorer, f.eks. T-hjælper-1-celler, tumornekrosefaktor- α (TNF α), interleukin-1 og -6 mv. [1]. Ved RA ses en øget forekomst af traditionelle risikofaktorer (hypertension, dyslipidæmi mv.), hvilket dog kun kan forklare en mindre del af overhyppigheden af CVD. RA opfattes derfor i dag som en selvstændig risikofaktor for CVD, hvilket sandsynligvis er et resultat af accelereret aterosklerose pga. RA-betinget systemisk inflammation [1, 2].

Forskningsmæssigt har interessen for CVD ved RA været stor i de forløbne år, og det har bl.a. vakt betydelig opmærksomhed, at resultaterne fra nye studier har vist samme risiko for CVD hos patienter med RA og type 2-diabetes mellitus (T2DM) [3, 4]. På baggrund af den voksende evidens inden for området har det europæiske reumatologiske selskab (The European League Against Rheumatism (EULAR)) netop udsendt anbefalinger for håndtering af risiko for CVD hos patienter med RA [5]. Det er derfor fundet relevant at give en kort status over nye resultater vedrørende epidemiologiske og kliniske aspekter af associationen mellem RA og CVD, samt vedrørende effekten af den farmakologiske RA-behandling på risikoen for CVD (og omvendt). Til slut præsenteres og kommenteres EULAR's nye retningslinjer.

EPIDEMIOLOGISKE OG KLINISKE ASPEKTER

Den foreliggende evidens vedrørende kardiovaskulær mortalitet ved RA er for nylig blevet opgjort i to uafhængige metaanalyser, der viste en 50-60% øget risiko i forhold til matchede kontroller [6, 7]. Ifølge baggrundslitteraturen skyldes det en ca. fordobling af risikoen for både akut myokardieinfarkt (AMI), apopleksi og hjertesvigt, men risikoen er alders- og kønsafhængig, således at den relative risiko for CVD og relateret død er mest forøget i yngre aldersgrupper og hos kvinder [8, 9]. F.eks. har en kvinde under 65

år med RA ca. en tre gange forøget risiko for AMI, apopleksi eller CVD-død [9]. Ud over øget risiko for AMI peger nyere undersøgelser på, at overlevelsen efter AMI er væsentligt forringet ved RA [10]. Hos patienter med akut koronarsyndrom synes forekomst af typiske anginøse smerter og hyppigheden af invasiv behandling, f.eks. perkutan koronarintervention, også at være reduceret ved RA [10-12].

Hjertesvigt ved RA er desuden kommet mere i fokus i de seneste år. Risikoen for hjertesvigt er som anført forøget ved RA, og den kliniske præsentation er her ofte atypisk, ligesom prognosen er forringet [8, 13]. I en opgørelse over nydiagnosticerede hjertesvigtspatienter blev etårsmortaliteten f.eks. fundet at være næsten fordoblet ved RA, skønt disse patienter oftere var normotensive, normalvægtige, uden erkendt iskæmisk sygdom og havde bevaret systolisk venstre ventrikel-pumpefunktion i forhold til kontrolpopulationen [13]. Nogle af disse forskelle skyldes formentlig en øget forekomst af diastolisk venstre ventrikel-dysfunktion ved RA [14].

Det er velkendt, at der ved T2DM er markant forhøjet forekomst af CVD, og risikoen ved T2DM er antagelig den samme som efter tidligere AMI. Det er derfor bemærkelsesværdigt, at der for nylig er fundet samme risiko for CVD ved RA og T2DM i to mindre hollandske kohortestudier [3, 4]. Præklinisk aterosklerose – bedømt på endotel-dysfunktion, arteriestivhed, intima media-tykkelse i arteria carotis og ultrasoniske tegn på plakustabilitet i sidstnævnte – er også fundet forværret i samme grad ved RA og T2DM i for-

STATUSARTIKEL

1) Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, og
2) Medicinsk Afdeling C, Reumatologisk Funktion, Gentofte Hospital



Reumatoid arthritis øger risikoen for hjerte-kar-sygdom.



FORKORTELSER

ACE = angiotensinkonverterende enzym
 AMI = akut myokardieinfarkt
 CVD = kardiovaskulær sygdom
 DMARD = *disease modifying antirheumatic drugs*
 EULAR = The European League Against Rheumatism
 HDL = højdensitetslipoprotein
 NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske præparater
 RA = reumatoid arthritis
 T2DM = type 2-diabetes mellitus
 TNF α = tumornekrosefaktor- α

hold til matchede kontrolpatienter [15]. Budskabet om samme risiko for CVD ved T2DM og RA har haft betydelig gennemslagskraft hos patienter, læger og offentlighed, ligesom det sætter de nylige EULAR-anbefalinger i relief.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING OG RISIKO FOR HJERTE-KAR-SYGDOM

Behandling af reumatoid arthritis

Den farmakologiske grundbehandling ved RA udgøres af *disease modifying anti rheumatic drugs* (DMARD), og blandt disse har methotrexat vist sig at reducere forekomsten af AMI, hjertesvigt og død hos patienter med RA [16]. Reduktionen er tilskrevet methotrexats immunmodulerende og antiinflammatoriske effekter, og den optræder, selv om methotrexat pga. udvikling af folinsyremangel ofte er associeret med hyperhomocysteinæmi, der antages at være en risikofaktor for CVD. Effekten af de andre DMARD (sulfasalazin, hydroxyklorokin mv.) på CVD-risikoen er ikke velundersøgt, men de har formentlig også en beskyttende effekt, om end den synes mindre udtalt end for methotrexat [5].

Der foreligger efterhånden en række data, som tyder på, at anti-TNF α -behandling hos patienter med RA nedsætter risikoen for CVD [2, 5]. I et stort britisk registerstudie fandt man, at anti-TNF α -behandling dog kun reducerede risikoen for AMI hos patienter, hvis RA udviste klinisk respons på behandlingen, hvilket understøtter antagelsen om inflammation som vigtig aktør ved både RA og CVD [17]. Resultaterne støttes også af kliniske studier, der efter anti-TNF α -behandling viser bedring af surrogatmarkører for CVD, f.eks. endotel dysfunktion og arteriestivhed [1, 2]. TNF α er impliceret i patogenesen ved hjertesvigt, og pga. rapporter om forværret hjertesvigt under anti-TNF α -behandling er denne fortsat kontraindiceret ved manifest hjertesvigt. Evidensen herfor er imidlertid begrænset, og i visse opgørelser er incidensen af hjertesvigt efter anti-TNF α -behandling fundet reduceret, hvorfor problemstillingen ikke endeligt er afklaret. Andre biologiske lægemidler (f.eks. anakinra, abatacept og



TABEL 1

The European League Against Rheumatism's ti anbefalinger vedrørende den kardiovaskulære risiko ved reumatoid arthritis.

Anbefaling	Anbefalingsstyrke ^a
1. RA bør opfattes som en sygdom, der er associeret med forhøjet risiko for CVD. Det samme kan gælde for AS og PsA, men evidensgrundlaget er her mindre. Den forhøjede risiko for CVD skyldes formentlig både øget prævalens af traditionelle risikofaktorer og den inflammatoriske byrde	B
2. Sufficient RA-sygdomskontrol er nødvendig mhp. at sænke risikoen for CVD	B
3. Årlig vurdering af den kardiovaskulære risikoprofil vha. de nationale retningslinjer anbefales for alle RA-patienter og bør overvejes for patienter med AS og PsA	C
4. Scoringssystemer til CVD-risikovurdering bør for RA-patienter modificeres ved tillæg af yderligere 50% af den udregnede risiko, når to ud af tre nedestående kriterier er opfyldt: – Sygdomsvarighed > 10 år; – Reumafaktor og/eller anti-CCP-positiv – Tilstedeværelse af bestemte ekstraartikulære manifestationer	C
5. Total/HDL-kolesterol-ratio bør benyttes ved anvendelse af SCORE-risikomodellen til beregning af CVD-risiko	C
6. Alle interventioner bør udføres i henhold til nationale retningslinjer	C
7. Statiner, ACE-hæmmere og/eller ARB er de foretrukne behandlingsvalg	C-D
8. Betydningen af behandling med coxiber og de fleste NSAID-præparater for CVD-risikoen er ikke velbeskrevet og kræver yderligere undersøgelser. Man bør derfor udvise forsigtighed ved ordination af præparaterne, særligt ved etableret CVD eller tilstedeværelse af CVD-risikofaktorer	C
9. Glukokortikoider: brug mindst mulige dosering	C
10. Anbefal rygeophør	C

ACE = angiotensinkonverterende enzym; anti-CCP = anti-cyklisk citrullineret peptid-antistof; ARB = angiotensinreceptorblokkere; AS = ankyloserende spondylitis (morbus Bekhterev); CVD = kardiovaskulær sygdom; EULAR = The European League Against Rheumatism; HDL = højdensitetslipoprotein; NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske præparater; PsA = psoriasisarthritis; RA = reumatoid arthritis.

Kilde: Modificeret efter [5].

a) A (stærkest)-D (svagest).

tocilizumab) har ikke givet sikkerhedsproblemer i relation til hjertesvigt [18].

Både DMARD og de biologiske midler kan medføre ændringer i plasmalipiderne, ofte i form af stigning i både triglycerider og total-, højdensitetslipoprotein (HDL)- og lavdensitetslipoprotein-kolesterol [19]. Det er uvist, om disse ændringer er proaterogene eller alene udtryk for normalisering af den inflammationsbetingede reduktion af plasmalipiderne, og der kan desuden være andre funktionelle effekter på lipiderne efter anti-TNF α -behandling, f.eks. forbedring af HDL-kolesterols antioxidante kapacitet.

Betydningen af behandling med glukokortikoider for risikoen for CVD er fortsat omdiskuteret, da man på den ene side opnår dæmpning af inflammationen, men på den anden side øger risikoen for CVD via f.eks. øget blodtryk, dyslipidæmi, insulinresistens og udvikling af T2DM. Denne balance har formentlig en dosis-respons-relation, hvorfor mindst mulig glukokortikoiddosis og behandlingsvarighed anbefales [5]. Nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAID, herunder coxiber) medfører generelt en øget risiko for CVD, og selv om risikoen foreløbigt er uafklaret i RA-populationen, hvor præparaternes inflammationsdæmpende effekter (med øget patientmobilitet mv.) måske kan modvirke deres protrombotiske egenskaber, anbefales også her tilbageholdenhed hos RA-patienter, ikke mindst ved kendt CVD [5].

Behandling af hjerte-kar-sygdom

Effekten af farmakologisk kardiovaskulær behandling på hårde CVD-endepunkter ved RA kendes ikke. Statiner, *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere og angiotensinreceptorblokkere har antiinflammatoriske effekter og kan ved RA forbedre endotel dysfunction og sænke koncentrationen af cirkulerende inflammationsmarkører, ligesom statiner i et mindre forsøg medførte reduceret RA-sygdomsaktivitet [2, 20]. Der foreligger utvivlsomt en vis underbehandling af risikofaktorer og CVD (hypertension, dyslipidæmi mv.) hos RA-patienter i forhold til den generelle befolkning, hvilket kan bidrage til den forøgede morbiditet og mortalitet pga. CVD.

THE EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISMS ANBEFALINGER

I september 2009 udsendte EULAR de første autoritative retningslinjer for håndtering af CVD-risikoen ved RA og andre former for inflammatorisk ledsygdom, specielt ankyloserende spondylitis og psoriasisarthritis [5]. Retningslinjerne indeholder ti anbefalinger med styrker fra A (stærkest) til D (svagest) i henhold til evidensniveau for de tilgrundliggende data (Tabel 1). Dokumentationen er i de fleste tilfælde baseret

på undersøgelser af RA-patienter, hvorfor anbefalingsstyrken er svagere for de andre artrittsformer. EULAR's retningslinjer fokuserer på nødvendigheden af såvel effektiv RA-sygdomskontrol som opsporing og behandling af CVD-risikofaktorer. Det anbefales, at man hos RA-patienter årligt vurderer CVD-risikoen i henhold til de nationalt anvendte retningslinjer. I Danmark baseres risikovurderingen på den europæiske SCORE-model, hvor man ved hjælp af det pc-baserede HeartScore eller tilsvarende tabeller beregner tiårsrisikoen for fatal CVD afhængigt af køn, alder, rygerstatus, systolisk blodtryk og enten total-kolesterol eller total-/HDL-kolesterol-ratio. Denne risiko skal dog i henhold til EULAR's nye retningslinjer justeres for RA-patienter ved anvendelse af en multiplikationsfaktor på 1,5, såfremt to af følgende tre RA-specifikke prognostiske risikomarkører er til stede: Sygdomsvarighed over ti år, positiv titer for reumafaktor og/eller anti-cyklisk citrullineret peptid (anti-CCP)-antistof samt tilstedeværelse af ekstraartikulære RA-manifestationer (perikarditis, vaskulitis, glomerulonefritis mv.). Med hensyn til dyslipidæmi tilrådes det at anvende total-/HDL-kolesterol-ratio ved risikovurderingen for at undgå underbehandling. I de europæiske og danske generelle retningslinjer for forebyggelse af CVD anbefales sædvanligvis intervention ved en beregnet tiårsrisiko for fatal CVD på mere end 5%, hvilket i praksis eksempelvis betyder, at stort set alle mænd over 55 år og de fleste kvinder over 60 år, der har to af de tre RA-specifikke risikofaktorer, bør tilbydes primærprofylaktisk behandling imod CVD.

KONKLUSION

RA er ikke alene en kronisk inflammatorisk ledsygdom, men også en selvstændig risikofaktor for CVD. Risikoen for CVD er omtrent fordoblet hos RA-patienter og er på linje med risikoen ved T2DM. Ved RA er symptomerne på CVD ofte atypiske, og der er bl.a. øget opmærksomhed på forekomsten af hjertesvigt og formodet underbehandling med kardiovaskulær



FAKTABOKS

Reumatoid arthritis (RA) er en kronisk inflammatorisk sygdom med betydelig kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Forekomsten af hjerte-kar-sygdom ved RA og type 2-diabetes mellitus er ens.

RA-betinget inflammation bidrager til den øgede forekomst af hjerte-kar-sygdom.

Indsatsen mod hjerte-kar-sygdom ved RA kræver både effektiv RA-sygdomskontrol og behandling af de traditionelle risikofaktorer.

I de nye europæiske retningslinjer anbefales årlig vurdering af den kardiovaskulære risikoprofil hos patienter med RA.

farmakoterapi. Ved RA kan DMARD og anti-TNF α -behandling formentlig reducere risikoen for CVD, men definitive undersøgelser afventes. EULAR's ti anbefalinger vedrørende risikoen for CVD ved RA understreger vigtigheden af reduktion af traditionelle CVD-risikofaktorer, sufficient RA-behandling samt årlig vurdering af den kardiovaskulære risikoprofil, hvilket bør integreres i den kliniske kontrol af disse patienter.

KORRESPONDANCE: Jesper Lindhardsen, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup. E-mail: jesper@lindhardsen.net

ANTAGET: 13. februar 2010

FØRST PÅ NETTET: 17. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Jesper Lindhardsen har modtaget et introduktionsstipendium fra Gigtföreningen. Ole Rintek Madsen har modtaget honorar for konsulentydelse eller foredrag fra og/eller fået sponsoreret mødedeltagelse af Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Roche, Schering-Plough og Wyeth.

TAKSIGELSE: Gigtföreningens takkes for økonomisk støtte.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til korrespondanceforfatteren.

LITTERATUR

1. Troelsen LN, Jacobsen S. Kronisk inflammation øger risikoen for kardiovaskulær sygdom hos patienter med reumatoid arthritis. *Ugeskr Læger* 2006;168:3304-8.
2. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;8:663-7.
3. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-9.
4. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395-400.
5. 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;69:325-31.
6. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
7. 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* 2009;48:1309-13.
8. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60-7.
9. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608-12.
10. Van Doornum S, Brand C, King B et al. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2061-8.
11. Douglas KMJ, Pace AV, Treharne GJ et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
12. 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;52:402-11.
13. Davis JM, Roger VL, Crowson CS et al. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58:2603-11.
14. Meune C, Wahbi K, Assou N et al. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled tissue-Doppler echocardiography study. *J Rheumatol* 2007;34:2005-9.
15. Stamatiopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1702-8.
16. 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.
17. Dixon WG, Watson KD, Lunt M et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
18. Danila MI, Patkar NM, Curtis JR et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: Are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:327-33.
19. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
20. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.

Denosumab er en ny effektiv osteoporosebehandling

Lars Rejnmark, Peter Vestergaard & Leif Mosekilde

STATUSARTIKEL

Medicinsk-endokrinologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

Osteoporosebehandling inddeles almindeligvis i anti-resorptiv (som hæmmer knogledbrydningen) og knogleanabol (som stimulerer knogleopbygningen) behandling. Denosumab er et nyt lægemiddel, som specifikt hæmmer nydannelsen af osteoklaster og dermed knogleresorptionen.

ET ANTISTOF MOD NUKLEAR FAKTOR- κ B-LIGAND

Knoglevævet fornyes gennem en remodeleringsproces, i hvilken gammelt knoglevæv resorberes af osteoklaster, hvorefter osteoblaster danner nyt knoglevæv. I de seneste år har man vist, at RANK-RANKL-OPG-signalsystemet er af stor betydning for interaktionen mellem osteoklaster og osteoblaster [1]. Osteoblasti-

ske celler udtrykker både membranbundet og opløselig receptor-aktivator af nuklear faktor- κ B-ligand (RANKL), der er et cytokin af betydning for osteoklasters dannelse, funktion og overlevelse. Når RANKL bindes til sin receptor (RANK), som findes på bl.a. multipotente celler fra makrofaglinjen, stimuleres cellernes proliferation og uddifferentiering til osteoklaster [2]. Osteoblaster secernerer tillige osteoprotegerin (OPG), der binder sig til og blokerer effekten af RANKL (Figur 1). Denosumab interagerer med denne proces gennem en OPG-lignende effekt, idet denosumab, som er et fuldt humant monoklonalt (IgG2) antistof, specifikt binder sig til og blokerer effekten af RANKL.