

ÜBERSICHTSARBEIT

Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Jürgen Braun, Klaus Krüger, Bernhard Manger, Matthias Schneider, Christof Specker, Hans Joachim Trappe

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: In Deutschland leiden etwa 1,5 Millionen Erwachsene an einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung. Die häufigsten Manifestationen sind die rheumatoide Arthritis und die Spondyloarthritiden – dazu gehören vor allem die axiale Spondyloarthritis, einschließlich der ankylosierenden Spondylitis (früher: Morbus Bechterew), und die Psoriasisarthritis. Aufgrund des systemischen entzündlichen Charakters dieser Erkrankungen ist häufig auch das Herz betroffen.

Methode: Es wurde eine selektive Literaturrecherche unter Berücksichtigung europäischer Leitlinien und der klinischen Erfahrung der Autoren durchgeführt.

Ergebnisse: Die rheumatische Entzündung verschiedener kardialer Strukturen kann zu Perikarditis, Myokarditis oder Endokarditis führen. Auch die Herzklappen und das Erregungsleitungssystem mit AV-Blockierungen können betroffen sein. Funktionelle Auswirkungen, zum Beispiel in Form einer Herzinsuffizienz, kommen bei allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vor. Die Mortalität rheumatischer Erkrankungen im Langzeitverlauf ist vor allem durch die Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen erhöht. Deshalb sollte das kardiovaskuläre Risikoprofil in Kooperation mit der Primärversorgung regelmäßig, zum Beispiel alle 5 Jahre, evaluiert werden. Die mit der rheumatischen Erkrankung assoziierten Manifestationen, wie Perikarditis, Myokarditis und Vaskulitis, werden initial mit hoch dosierten Glukokortikoiden und dauerhaft mit Basistherapeutika, wie Methotrexat und Azathioprin, und partiell auch mit Biologika therapiert.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sollten vor allem auch die erhöhten kardiovaskulären Risiken beachtet und präventive Maßnahmen zeitnah eingeleitet werden. Diese Aspekte sollten auch in kontrollierten Studien weiter untersucht werden und die Behandlungsoptionen bei einer Herzbeteiligung evaluiert werden.

► Zitierweise

Braun J, Krüger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ: Cardiovascular comorbidity in inflammatory rheumatological conditions. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 197–203. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0197

Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne: Prof. Dr. med. Braun

Rheumazentrum München: Prof. Dr. med. Krüger

Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen: Prof. Dr. med. Manger

Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie, Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: Prof. Dr. med. Schneider

Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, St. Josef Krankenhaus, Universitätsklinikum Essen: Prof. Dr. med. Specker

Abteilung für Kardiologie, Marien-Hospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum: Prof. Dr. med. Trappe

Etwa 1,5 Millionen Erwachsene leiden in Deutschland an entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (e1). Die Prävalenz der Erkrankungen ist in der *Tabelle* aufgelistet. Eine direkte Herzbeteiligung und/oder eine Assoziation mit kardiovaskulären Komorbiditäten finden sich dabei unterschiedlich häufig. Eine Herzbeteiligung in Form von Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis oder als Klappenvitium zählte früher zu den verbreiteten kardialen Manifestationen rheumatischer Erkrankungen. Im Rahmen der besseren Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) oder mit einer zu den Spondyloarthritiden (SpA) zählenden Erkrankung ist eine direkte Herzbeteiligung zwar durch moderne bildgebende Diagnostik oft feststellbar (1), in klinisch relevanter Form jedoch rückläufig (2).

Im Gegensatz dazu treten neben den vorherrschenden Erkrankungen des Bewegungsapparates, wie Arthrose und Osteoporose, die kardiovaskulären Komorbiditäten immer mehr in den Vordergrund; diese werden bei 70–80 % der Patienten mit RA, axialer Spondyloarthritis (axSpA), Psoriasisarthritis (PsA) beziehungsweise systemischem Lupus erythematoses (SLE) gefunden (e2). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt bei diesen Erkrankungen bei 26–36 % und die der koronaren Herzerkrankung (KHK) bei 7–13 % (3).

Die kardiovaskulären Komorbiditäten zählen heute zu den häufigsten Todesursachen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (4). Dabei gibt es einen direkten Bezug zwischen der Entzündungsaktivität der Erkrankungen und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Durch eine gute Krankheitskontrolle lässt sich das kardiovaskuläre Risiko reduzieren (5). RA-Patienten haben für KHK ein um fast 60 % und für zerebrovaskuläre Ereignisse ein um 50 % höheres Risiko. Dementsprechend ist die kardiovaskuläre Mortalitätsrate von RA-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 1 707 versus 775 pro 100 000 Patiententjahre um 45 % höher (6).

Schließlich spielt die bei diesen Erkrankungen eingesetzte Medikation eine Rolle. Bei Langzeitanwendung wird das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoide dosisabhängig gesteigert und durch Methotrexat und TNF-Inhibitoren reduziert (7). Eine kardioprotektive Wirkung wurde darüber hinaus für Hydroxychloroquin bei RA und SLE nachgewiesen (e3, e4). Bei Gicht hat Colchicin eine kardioprotektive Wirkung (8).

TABELLE

Häufigkeit rheumatischer Erkrankungen in Deutschland (9)

	Prävalenz (Betroffene in Deutschland)	Inzidenz (Neuerkrankungsrate/Jahr)
entzündlich-rheumatische Erkrankungen	2,1 % ca. 1,5 Mio. Erwachsene	
rheumatoide Arthritis	0,8 % 550 000	0,04 % 27 000
Spondyloarthritis gesamt	0,5–2 %	
axiale Spondyloarthritis inkl. ankylosierende Spondylitis	0,8 % 550 000	20/100 000
Arthritis psoriatica	0,2 % 140 000	
Kollagenosen/Vaskulitiden gesamt	0,3 % 210 000	
– davon systemischer Lupus erythematoses (SLE)*	0,04 % 35 000	1–2/100 000 in Europa
Kristallarthropathien Arthritis urica	3 %	

* Krankenkassendaten aus Nordrhein-Westfalen

Methodik

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat Leitlinien zum Management der frühen RA (S3), zur sequenziellen medikamentösen Therapie der RA (S1) und der axSpA (S3) erstellt (dgrh.de/qualitaetssicherung.html). Aus Platzgründen haben wir uns auf diese wichtigsten Erkrankungen konzentriert.

Für die selektive Literatursuche haben die Autoren sich auf PubMed beschränkt und als Suchbegriffe die jeweilige Erkrankung in Verbindung mit „heart“ beziehungsweise „cardiac involvement“ benutzt. Die hier angegebenen Referenzen stellen eine Auswahl dar. Evidenzgrade können nur selten angegeben werden, weil es nur begrenzt Daten dazu gibt.

KASTEN 1

Signifikante Herzbeteiligungen bei rheumatoider Arthritis (1)

- Perikarderguss (OR: 10,7; 95%-KI: [5,0; 23,0])
- Herzklappenknotten (OR: 12,5 [2,8; 55,4])
- Trikuspidalinsuffizienz (OR: 5,3 [2,4; 11,6])
- Aortenstenose (OR: 5,2 [1,1; 24,1])
- Mitralsuffizienz (OR: 3,4 [1,7; 6,7])
- Aorteninsuffizienz (OR: 1,7 [1,0; 2,7])
- Herzklappenveränderungen (OR: 4,3 [2,3; 8,0])
- Mitralklappenverdickung/-verkalkung (OR: 5,0 [2,0; 12,7])
- Aortenklappenverdickung/-verkalkung (OR: 4,4 [1,1; 17,4])
- Klappenverdickung/-verkalkung (OR: 4,8 [2,2; 10,5])
- Mitralklappenprolaps (OR: 2,2 [1,2; 4,0])
- Vorhofflimmern (adjustierte IRR: 1,41 [1,3; 1,5])
- QT-Verlängerung (kumulative Inzidenz: 48 %)

Die Odds Ratios beziehen sich auf die Normalbevölkerung.
IRR, Incidence Rate Ratio; OR, Odds Ratio; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die auch innere Organe betreffen kann. Bei RA treten Autoimmunphänomene, wie Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Antigene (ACPA), aber auch antinukleäre Antikörper (ANA) auf. Patienten mit RF und ACPA haben häufiger eine Organbeteiligung, wie zum Beispiel interstitielle Lungenerkrankungen und Vaskulitiden (5, 10, e5). Bei RA können verschiedene kardiale Strukturen beteiligt sein (*Kasten 1*). Echokardiographisch wird häufig ein klinisch meist nicht relevanter Perikarderguss (*Abbildung*) nachgewiesen (1). Eine Myokarditis oder Myokardfibrose ist seltener (11), die kardiale Amyloidose eine Rarität. Meist asymptomatische Klappenveränderungen werden häufig berichtet. Bei Patienten mit RA treten gehäuft Einschränkungen der kardialen Pumpfunktion und eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz auf (12, 13). Die kumulative Inzidenz einer Herzinsuffizienz lag bei 80-jährigen RA-Patienten mit 36 % fast doppelt so hoch wie bei Kontrollen. Bei diesen waren meist (77 %) „traditionelle“ kardiovaskuläre Risikofaktoren verantwortlich, bei der RA war dies nur bei 54 % der Betroffenen der Fall (13). Dies könnte für eine stattgehabte Myokarditis oder ein Vitium im Rahmen der rheumatischen Entzündung spre-

chen. RA-Patienten haben ein leicht erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (Prävalenz: 3–4 %) – ohne Auswirkungen auf die Mortalität (14). Eine verlängerte QT-Zeit, ein möglicher Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität, wurde bei RA-Patienten häufiger (48 %) als bei normalen Kontrollen gefunden.

Spondyloarthritis

Die Spondyloarthritis (SpA) sind eine durch klinische Symptome und genetische Prädisposition (15) verbundene Gruppe von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die zum Teil nach der im Vordergrund stehenden klinischen Manifestation oder nach Subtypen unterschieden werden. Der wichtigste Subtyp ist die ankylosierende Spondylitis (AS, früher Morbus Bechterew), die jetzt der Gruppe der sogenannten axialen Spondyloarthritis zugeordnet wird. Die anderen Subtypen sind durch Psoriasis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder eine vorausgehende Infektion (reaktive Arthritis) charakterisiert. Bei der Psoriasisarthritis (PsA) sind zumeist die peripheren Gelenke betroffen.

Die zum Teil ebenfalls typische Beteiligung anderer Organe umfasst die Augen (anteriore Uveitis) und seltener das Herz. Typische kardiale Manifestationen bei AS (Kasten 2) sind Aortenklappenfehler und Herzrhythmusstörungen (16). Die erhöhte Mortalität bei AS liegt vor allem an der kardiovaskulären Komorbidität. Die standardisierte Mortalitätsrate lag bei 1,63 für Männer und 1,38 für Frauen, 40 % der Todesfälle waren kardiovaskulär bedingt (17).

Pathoanatomisch gibt es bei der AS eine charakteristische Manifestation an der Aorta ascendens, vor allem an der Aortenwurzel, aber auch an subaortalen Strukturen, wie dem membranösen Teil des interventrikulären Septums und der Basis des anterioren Mitralsegels, was zur Mitralsuffizienz führen kann (18). Auch die bei AS gehäuft beobachteten Erregungsleitungsstörungen hängen damit zusammen (19, 20). Die heute eher seltene Aortitis ist in Verbindung mit der typischen Aorteninsuffizienz zu sehen. Deren Prävalenz liegt bei 3–18 % – abhängig von Alter und Krankheitsdauer. Patienten mit AS werden häufig an der Aortenklappe operiert (18).

Die histopathologischen Charakteristika der Aortitis umfassen neben der fokalen Zerstörung von Media-Strukturen auch die Verdickung von Intima und Adventitia sowie Gefäßobliterationen (21). Über die möglichen Verdickungen von Aorta und Aortenklappe hinaus können die fibrotischen Veränderungen über die Klappe hinausgehen („subaortic bump“).

Die Prävalenz relevanter Erregungsleitungsstörungen, vor allem in Form von hochgradigen AV-Blockierungen mit klinisch relevanten Bradyarrhythmien, ist bei AS-Patienten erhöht (5 %); dies ist mit HLA („human leukocyte antigen“)-B27 assoziiert. Fast immer ist der oberhalb des His-Bündels gelegene AV-Knoten betroffen. Die Patienten benötigen meist einen Herzschrittmacher (19, 20). AV-Blockierungen treten auch bei sonst gesunden HLA-B27-positiven Menschen auf –

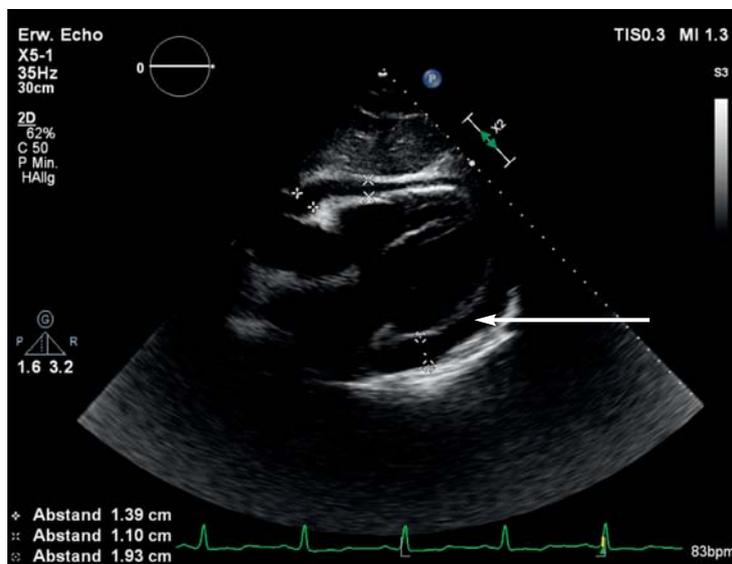


Abbildung: Echokardiographie eines Patienten mit Perikarderguss

meist in Kombination mit einer Aorteninsuffizienz. Träger eines Herzschrittmachers sind häufiger HLA-B27+ als die Normalbevölkerung (19).

Bei Patienten mit PsA ist keine Häufung von Herzklappenveränderungen oder Erregungsleitungsstörungen bekannt. Vor Jahren wurde über ähnliche HLA-B27-assoziierte Pathologien der Aortenklappe und des AV-Knotens bei Patienten mit reaktiver Arthritis (damals noch Reiter-Syndrom genannt) berichtet.

Die Inzidenz und Relevanz des rheumatischen Fiebers und selbst die kardiale Beteiligung bei einer Poststreptokokkenarthritis werden heute als gering eingeschätzt (22).

KASTEN 2

Kardiale Manifestationen bei Spondylitis ankylosans (16)

- Aortitis
- „aortic bump“ (fibrotische Struktur am vorderen Mitralsegel)
- Aorteninsuffizienz
 - Mitralsuffizienz*
- Myokardfibrose
- koronare Herzkrankheit
- linksventrikuläre Funktionsstörungen und Linksherzinsuffizienz
- Erregungsleitungsstörungen (AV-Block 2. und 3. Grades)
 - ventrikuläre Extrasystolen*

* Die beiden eingerückten Manifestationen sind weniger häufig und weniger charakteristisch.

Die Datenlage hinsichtlich des vaskulären, gastrointestinalen oder renalen Risikos unter Therapie mit NSAR ist bei Patienten im Alter < 50 Jahren mit AS und PsA begrenzt. Ein erhöhtes Risiko, vor allem bei älteren Patienten und solchen mit relevanten Risikofaktoren (Herz-, Niereninsuffizienz, Ulkusanamnese), ist aber wahrscheinlich. Patienten, die nur kurzfristig (23) oder mit konstant hohen Dosen behandelt werden, weisen aber kein erhöhtes Risiko auf (24). Zwei voneinander völlig unabhängige Studien mit AS-Patienten (17, 25) zeigen, dass nicht die Einnahme von großen, sondern von geringen Mengen NSAR mit erhöhter Mortalität assoziiert war. Diese Ergebnisse deuten zumindest darauf hin, dass bei der Gesamtbewertung von NSAR bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen auch potenziell vorteilhafte Effekte zu berücksichtigen sind.

Kollagenosen

Der systemische Lupus erythematoses, die Sklerodermie (progressive Systemsklerose [PSS]), die idiopathischen Myositiden (IM), wie Dermato- und Polymyositis, und die Mischkollagenose („mixed con-

nective tissue disease“ [MCTD]), können sich an verschiedenen Strukturen des Herzens manifestieren und stellen eine wichtige Differenzialdiagnose für Endo-, Myo- und Perikarditiden dar. Für die Diagnostik von Kollagenosen sind aber nichtkardiale Manifestationen, wie Hautveränderungen und Arthritiden, neben dem Nachweis von zum Teil spezifischen Autoantikörpern (ANA-, ENA-, ds-DNS-Antikörper) wichtiger.

Myokarditiden kommen bei SLE und PSS in 10 %, und bei IM in 25 % der Fälle vor (26). Echokardiographische erste Zeichen einer Myokarditis sind regionale Wandbewegungsstörungen. Der Goldstandard für den sicheren Nachweis einer Myokarditis ist die Myokardbiopsie. Nichtinvasiv können mittels kardialer Magnet-resonanztomographie (Kardio-MRT) relativ früh Hinweise für eine Myokarditis (zum Beispiel regionale Ödembildung, „late enhancement“, Wandbewegungsstörungen) gefunden werden.

Die kardiale Beteiligung bei PSS in Form von Myokarditis und Myokardfibrose mit Arrhythmien

KASTEN 3

EULAR-Empfehlungen zum Management kardiovaskulärer Komorbiditäten (36)

- Die Krankheitsaktivität von Patienten mit RA, axSpA und PsA sollte optimal kontrolliert werden, um das kardiovaskuläre Risiko so weit wie möglich zu minimieren. IIb-III B
- Eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos sollte bei allen Patienten mit RA, axSpA und PsA wenigstens einmal im Zeitraum von 5 Jahren erfolgen. Bei erheblichen Veränderungen der antirheumatischen Therapie muss gegebenenfalls eine erneute Risikobewertung erfolgen. III-IV C
- Diese Risikobewertung sollte gemäß nationalen Leitlinien erfolgen. Wenn solche nicht verfügbar sind, kann das SCORE CVD „risk prediction model“ (e24) herangezogen werden. III-IV C-D
- Die Bestimmung des Gesamt- oder des HDL-Cholesterins sollte erfolgen, wenn die Krankheitsaktivität von Patienten mit RA, axSpA und PsA niedrig ist oder wenn die Patienten in Remission sind. Postprandiale Bestimmungen können bei der Risikoeinschätzung ebenfalls in die Bewertung einbezogen werden. III C
- Wenn konventionelle Modelle für die Evaluation des kardiovaskulären Risikos genutzt werden, müssen die resultierenden Werte bei RA-Patienten adjustiert werden, zum Beispiel durch einen Multiplikator von 1,5. III-IV C
- Screeningmethoden, wie Ultraschalluntersuchungen der Carotiden auf das Vorhandensein von asymptomatischen atherosklerotischen Plaques, können ebenfalls bei RA in die Risikoabschätzung einfließen. III-IV C-D
- Empfehlungen zu Veränderungen des Lebensstils sollten allen Patienten in Bezug auf gesunde Ernährung, Nikotinkarenz und regelmäßige Übungs- bzw. Sportprogramme verfügbar gemacht werden. III C
- Das Management des vorliegenden kardiovaskulären Risikos sollte bei RA, axSpA und PsA in Anlehnung an nationale Leitlinien erfolgen. Die Indikationen für den Einsatz von Antihypertensiva und Statinen unterscheiden sich nicht von der Normalbevölkerung. III-IV C-D
- Die Verschreibung von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) sollte, vor allem bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder bereits etablierter kardiovaskulärer Erkrankung, vorsichtig, das heißt nach sorgfältig abgewogener Indikationsstellung, erfolgen. IIa-III C
- Falls eine längerfristige Behandlung mit Glukokortikoiden erforderlich sein sollte, ist immer die niedrigste Dosis anzustreben und im Falle von Remission oder geringer Krankheitsaktivität die Dosis adäquat zu reduzieren. Die Gründe für eine dauerhafte Glukokortikoidtherapie sollten regelmäßig überprüft werden. III-IV C

Die Ziffern bezeichnen den Evidenzgrad, die Buchstaben die Stärke der Empfehlung.
axSpA, axiale Spondyloarthritis; CVD, cardiovascular disease; EULAR, European League Against Rheumatism; PsA, Psoriasisarthritis; RA, rheumatoide Arthritis

und möglichem Rechtsherzversagen bei pulmonaler Hypertonie („scleroderma heart disease“) ist prognostisch ungünstig (27). Neben der kardiologischen Routinediagnostik ist für die quantitative Beurteilung einer pulmonalen Hypertonie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unerlässlich.

Perikarditiden kommen bei allen Kollagenosen vor, zum Beispiel bei SLE in 25–39 % der Fälle (e6, e7). Bei der nichtbakteriellen verrukösen Endokarditis (Libman-Sacks) ist meist die Mitralklappe betroffen. Bei solchen SLE-assoziierten Klappenauflegungen sollten Antiphospholipid-Antikörper bestimmt werden.

Bei schwangeren Patientinnen mit SS-A/Ro-Antikörpern besteht ein erhöhtes Risiko für einen kongenitalen AV-Block. Hierbei kommt es selten ($\approx 2\%$) zu irreversiblen Störungen des Erregungsleitungssystems im fetalen Herzen.

Vaskulitiden

Die Vaskulitiden sind durch zelluläre Gefäßwandentzündungen charakterisiert, die zu Ischämie und Nekrose in nachgeschalteten Geweben oder Organen und zu Blutungen führen können. Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) sind bei Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), mikroskopischer Polyangiitis (MPA) und bei einem Teil der Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) nachweisbar, während die Riesenzell- (RZA) und Takayasu-Arteriitis (TA) keine Auto-Antikörper aufweisen.

Insgesamt sind direkte kardiale Manifestationen bei systemischen Vaskulitiden je nach Typ mit 5–25 % relativ selten (28, e8). Perikarditis, Myokarditis, Endomyokardfibrose, vaskulitische Koronarischämie, Klappeninsuffizienz und/oder Arrhythmie kommen vor (28, e9).

Charakteristisch für die oft HBsAg-assoziierte Panarteriitis nodosa (PAN) ist die maligne Hypertonie. Die bei jüngeren Erwachsenen vorkommende TA weist häufiger einer Herzbeteiligung auf (Aorteninsuffizienz, Aortenaneurysmen, vaskulitische Ischämien, Pumpversagen) als die RZA (e9).

Kardiale Beteiligung bei seltenen rheumatischen Erkrankungen

Die häufigste kardiale Manifestation beim adulten Morbus Still ist die Perikarditis mit 20–30 % (e10), die meist zusammen mit Fieber und Polyserositis auftritt. Beim Morbus Behçet kommen kardiale Manifestationen häufig vor (7–46 %; e11) – meist als Perikarditis, teils auch als konstriktive Perikarditis mit hämorrhagischer Tamponade. Intrakardiale Thromben, meist im rechten Ventrikel, treten in $> 50\%$ als Erstmanifestation des Morbus Behçet auf (e11). Koronare Vaskulitiden können ebenso auftreten wie eine Aortitis mit aneurysmatischer Erweiterung und Aorteninsuffizienz – ähnlich wie bei der seltenen rezidivierenden Polychondritis (e12). Der Aortenklappenersatz ist der häufigste kardiochirurgische Eingriff bei Morbus Behçet (e13).

Eine sekundäre AA-Amyloidose kann selten bei lange bestehenden und unzureichend behandelten ent-

zündlich-rheumatischen Erkrankungen auftreten (e14). Dabei kommt es durch AA-Amyloidablagerungen zur Herzinsuffizienz (e14).

Kardiovaskuläre Komorbidität

Das Risiko von größeren kardiovaskulären Ereignissen (Gesamtmortalität, erneuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und erneute Revaskularisation aufgrund einer Ischämie) ist bei RA höher als bei anderen rheumatischen Erkrankungen (29). Die KHK-Prävalenz bei RA ist mit 16,6 % höher als bei Kontrollen (Odds Ratio: 1,35), die Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse liegt bei 7,8 in 1 000 RA-Patientenjahren (30). Mindestens einen modifizierbaren traditionellen kardiovaskulären Risikofaktor haben 80 % der RA-Patienten (31). Bluthochdruck kommt bei RA häufiger vor (57 %), für Diabetes mellitus Typ II ist dies weniger eindeutig. Die Prävalenz von erhöhtem Body-Mass-Index, LDL-Cholesterinwert und Rauchen ist bei RA im normalen Bereich (31).

Die Prävalenz und Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen ist bei Patienten mit AS und PsA erhöht (32, 25). Patienten mit Psoriasis sind auch häufiger vom metabolischen Syndrom betroffen (e15). Die höhere Mortalität von AS-Patienten ist vor allem durch die kardiovaskuläre Komorbidität und öfter auftretende Risikofaktoren bedingt (33). AS-Patienten müssen sich häufig einer koronaren Bypass-Operation unterziehen (e16).

Auch bei Kollagenosen werden arteriosklerotische Prozesse induziert und beschleunigt. Ein Myokardinfarkt bei jungen Menschen kann auf eine Kollagenose hinweisen. Infolge der höheren Lebenserwartung manifestieren sich arteriosklerotische Vasculopathien häufiger. Beratung und Therapie in Bezug auf traditionelle Risikofaktoren sind wichtig – auch wenn diese nur in rund der Hälfte der Fälle ursächlich für die Erkrankung sind. Die frühe Diagnose einer KHK bei SLE-Patienten ist kritisch. Vermehrter Koronarkalk kann mit Elektron-Beam- und Multidetektor-CT nachgewiesen werden (34); die Kardio-MRT gilt als das beste nichtinvasive Verfahren bei entzündlichen Veränderungen (35).

Für das Management von kardiovaskulären Komorbiditäten gibt es Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) (36, *Kasten 3*). Diese sollten stets berücksichtigt werden, um frühzeitig reagieren zu können. Hochdosierte Statine scheinen das Risiko, eine rheumatoide Arthritis zu bekommen, zu vermindern (e17). Wenn bereits eine RA besteht, reduzieren Statine die Mortalität um 20 % (e18).

Antikörper gegen 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR) sind mit dem Auftreten einer nekrotisierenden Myopathie und dem Gebrauch von Statinen assoziiert. Dies ist aber selten, und nekrotisierende Myopathien treten auch bei Personen auf, die keine solche Therapie erhalten hatten (e19). Die große Mehrheit derjenigen, die Statine einnehmen, entwickelt aber keine HMGCR-Antikör-

per; dies trifft auch auf die mit myopathischen Beschwerden zu (e20).

Bei einem Teil der mit dem Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab behandelten RA-Patienten kommt es zur Hypercholesterinämie; dies ist aber nicht mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert – wohl deshalb, weil der antiinflammatorische Effekt dieser Medikation stärker ins Gewicht fällt (e21).

Management und Therapie der kardiovaskulären Manifestationen

Grundsätzlich muss bei Patienten mit vermehrter Krankheitsaktivität bei bestimmten rheumatischen Erkrankungen, wie etwa Lupus oder Polymyositis, an kardiale Manifestationen, wie Perikarditis und Myokarditis, gedacht werden. Bei ihnen müssen entsprechende Untersuchungen anberaumt werden.

Bei einigen rheumatischen Erkrankungen, wie etwa der Sklerodermie, werden echokardiographische Routinekontrollen, zum Beispiel einmal pro Jahr, empfohlen, um eine pulmonal-arterielle Hypertonie frühzeitig festzustellen, für deren Bestimmung auch der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP eine Bedeutung hat (e22). Bei langjährigen AS-Patienten ist die Durchführung einer Echokardiographie alle 1–2 Jahre sinnvoll, um ein Aortenventrium frühzeitig zu diagnostizieren.

Die direkten entzündlichen Manifestationen von rheumatischen Erkrankungen, wie Perikarditis, Myokarditis und Vaskulitis, werden initial mit hochdosierten Glukokortikoiden (37) und Basistherapeutika, wie Methotrexat (MTX), Azathioprin und anderen Präparaten, behandelt. Kontrollierte Studien zur Herzbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen liegen nicht vor.

MTX ist eines der wenigen Medikamente, für die ein Überlebensvorteil bei RA-Patienten nachgewiesen wurde, der vor allem durch eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität zu erklären ist (38). Bei schweren Krankheitsverläufen sind Biologika, wie Rituximab und Tocilizumab, erfolgreich eingesetzt worden (39, 40). Beim adulten Still-Syndrom waren Interleukin-1-Antagonisten bei Myokarditis wirksam (e23).

Andere Manifestationen und Komorbiditäten werden entsprechend der sonst üblichen kardiologischen Vorgehensweisen behandelt.

Interessenkonflikt

Prof. Krüger erhielt Vortragshonorare von der Firma Abbvie.

Prof. Manger erhielt Honorare für Beraterstätigkeit von den Firmen MSD und UCB, Honorare für einen Vortrag oder eine Tagungsvorbereitung von den Firmen Abbvie, MSD, Pfizer und Roche.

Prof. Specker erhielt Vortragshonorare von der Firma Roche.

Prof. Schneider wurden Teilnahmegebühren und Reisekosten von den Firmen MSD und Chugai erstattet.

Prof. Schneider und Prof. Braun erhielten Honorare für eine Publikation mit Bezug zum Thema.

Prof. Trappe erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 3. 5. 2016, revidierte Fassung angenommen: 18. 1. 2017

KERNAUSSAGEN

- Neben den direkten Manifestationen am Herzen, wie Perikarditis und Myokarditis, gehen die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer entsprechend erhöhten Mortalität einher.
- Im Rahmen eines guten Managements muss neben der konsequenten Bekämpfung der chronischen Entzündung und damit der Krankheitsaktivität auf die klassischen Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie, geachtet werden.
- Antihypertensiva und Statine sollten den vorliegenden Leitlinien und Empfehlungen entsprechend auch bereits zur Primärprophylaxe verabreicht werden.
- Die Verschreibung von NSAR sollte vor allem bei älteren Patienten mit bereits bestehendem erhöhten kardialen Risiko nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und Risikoabwägung erfolgen.

LITERATUR

1. Corrao S, Messina S, Pistone G, Calvo L, Scaglione R, Licata G: Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2031–8.
2. Turesson C: Extraarticular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 360–6.
3. Krüger K: Therapie kardialer Risikofaktoren. *Z Rheumatol* 2016; 75: 173–82.
4. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD: Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 693–704.
5. Avina-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.
6. Sparks JA, Chang SC, Liao KP, et al.: Rheumatoid arthritis and mortality among women during 36 years of prospective follow-up: Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 753–62.
7. Roubille C, Richter V, Starrino 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: 480–9.
8. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC: Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1674–9.
9. Zink A, Albrecht K: How frequent are musculoskeletal diseases in Germany? *Z Rheumatol* 2016; 75: 346–53.
10. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al.: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1676–82.
11. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, et al.: Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R171.
12. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al.: The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol* 2011; 38: 1601–6.

13. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, et al.: How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3039–44.
14. Kim SC, Liu J, Solomon DH: The risk of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1091–5.
15. Braun J, Sieper J: Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379–90.
16. Lautermann D, Braun J: Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6 Suppl 28): S11–5.
17. Bakland G, Gran JT, Nossent JC: Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1921–5.
18. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH: Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1397–404.
19. Bergfeldt L, Edhag O, Vedin L, Vallin H: Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med* 1982; 73: 187–91.
20. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Moller E, Edhag O: HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med* 1988; 85: 12–8.
21. Bulkley BH, Roberts WC: Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; 48: 1014–27.
22. van der Helm-van Mil AH: Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 437–42.
23. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M: Short-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. *J Am Dent Assoc* 2016; 147: 98–110.
24. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 17: CD010952.
25. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N: patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 409–16.
26. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Kitis GD: Multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance in autoimmune myocarditis. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 305–12.
27. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al.: Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139–53.
28. Pagnoux C, Guillevin L: Cardiac involvement in small and medium-sized vessel vasculitides. *Lupus* 2005; 14: 718–22.
29. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al.: Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 326–32.
30. Houry Levi E, Watad A, Whitby A, et al.: Coexistence of ischemic heart disease and rheumatoid arthritis patients—a case control study. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 393–6.
31. Chung CP, Giles JT, Petri M, et al.: Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: Comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 535–44.
32. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al.: Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 203–9.
33. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al.: Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3294–304.
34. Manger K, Kusus M, Forster C, et al.: Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 846–50.
35. Lin K, Lloyd-Jones DM, Li D, et al.: Imaging of cardiovascular complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24: 1126–34.
36. Agca R, Hesiing SC, Rollefstad S, et al.: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 17–28.
37. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al.: EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1905–13.
38. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R: Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 14–21.
39. Lutman C, Finocchiaro G, Abate E, Milo M, Morassi P, Sinagra G: Purulent pericarditis in rheumatoid arthritis treated with rituximab and methotrexate. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014; 15: 880–2.
40. Yoshida S, Takeuchi T, Sawaki H, Imai T, Makino S, Hanafusa T: Successful treatment with tocilizumab of pericarditis associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 677–80.

Anschrift für die Verfasser
 Prof. Dr. med. Jürgen Braun
 Rheumazentrum Ruhrgebiet
 Claudiusstraße 45, 44649 Herne
 j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de

Zitierweise
 Braun J, Krüger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ:
 Cardiovascular comorbidity in inflammatory rheumatological conditions.
Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 197–203. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0197

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1217 oder über QR-Code



Die englische Ausgabe: Deutsches Ärzteblatt International

Alle wissenschaftlichen Artikel des Deutschen Ärzteblattes werden vollständig und kostenfrei übersetzt und in unserer englischen Online-Zeitschrift Deutsches Ärzteblatt International publiziert. Damit sind Artikel im Deutschen Ärzteblatt international zitierfähig.

Zusatzmaterial zu:

Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Jürgen Braun, Klaus Krüger, Bernhard Manger, Matthias Schneider, Christof Specker, Hans Joachim Trappe

Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 197–203. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0197

eLITERATUR

- e1. Memorandum. Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland. Herausgegeben von der Kommission Versorgung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Juni 2008. www.dgrh.de/?id=8878 (last accessed on 10 February 2017).
- e2. Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ) Berlin: Daten der Kerndokumentation 2013. www.dgrh.de/fileadmin/media/Forschung/Versorgungsforschung/ErwachsenenKerndok/Standardpraesentation_2013_extern.pdf (last accessed on 10 February 2017).
- e3. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al.: Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002867.
- e4. Jung H, Bobba R, Su J, et al.: The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 863–8.
- e5. Quismorio FP, Beardmore T, Kaufman RL, Mongan ES: IgG rheumatoid factors and anti-nuclear antibodies in rheumatoid vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1983; 52: 333–40.
- e6. Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, et al.: Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985; 36: 431–41.
- e7. Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG: Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1145–8.
- e8. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al.: Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol* 2015; 199: 170–9.
- e9. Knockaert DC: Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* 2007; 28: 1797–804.
- e10. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, et al.: Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 280–9.
- e11. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, et al.: Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 25–34.
- e12. Dib C, Moustafa SE, Mookadam M, Zehr KJ, Michet CJ Jr, Mookadam F: Surgical treatment of the cardiac manifestations of relapsing polychondritis: overview of 33 patients identified through literature review and the Mayo Clinic records. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 772–6.
- e13. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW: Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest* 2000; 118: 479–87.
- e14. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al.: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361–71.
- e15. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O: High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol* 2014; 41: 1357–65.
- e16. Hollan I, Saatvedt K, Almdahl SM, et al.: Spondyloarthritis: a strong predictor of early coronary artery bypass grafting. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 18–22.
- e17. Tascilar K, Dell'Aniello S, Hudson M, Suissa S: Statins and risk of rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2603–11.
- e18. Schoenfeld SR, Lu L, Rai SK, Seeger JD, Zhang Y, Choi HK: Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1315–20.
- e19. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al.: French Myositis Network. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 150–7.
- e20. Mammen AL, Pak K, Williams EK, et al.: Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 269–72.
- e21. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al.: Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 694–702.
- e22. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al.: The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R193.
- e23. Luconi N, Risse J, Busato T, et al.: Myocarditis in a young man with adult onset Still's disease successfully treated with IL-1 blocker. *Int J Cardiol* 2015; 189: 220–2.
- e24. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.: SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.