

# **Jak se revmatická onemocnění (a léky) podílí na KVO?**

**prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.**

**MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.**

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1.LF UK, Praha

XXIV. sjezd České kardiologické společnosti 2017

# Co jsou komorbidity?

- Jiné nemoci než autoimunitní, revmatická onemocnění, která se u revmatických onemocnění vyskytují častěji než u běžné populace nebo mají závažnější průběh.
1. Kardiovaskulární onemocnění
  2. Onemocnění ledvin
  3. Onemocnění plic
  4. Infekce
  5. Malignity
  6. Osteoporóza
  7. Deprese

# Ateroskleróza u revmatických onemocnění

**Dnavá artritida**

**Revmatoidní artritida**

**Psoriatická artritida**

**Ankylozující spondylitida**

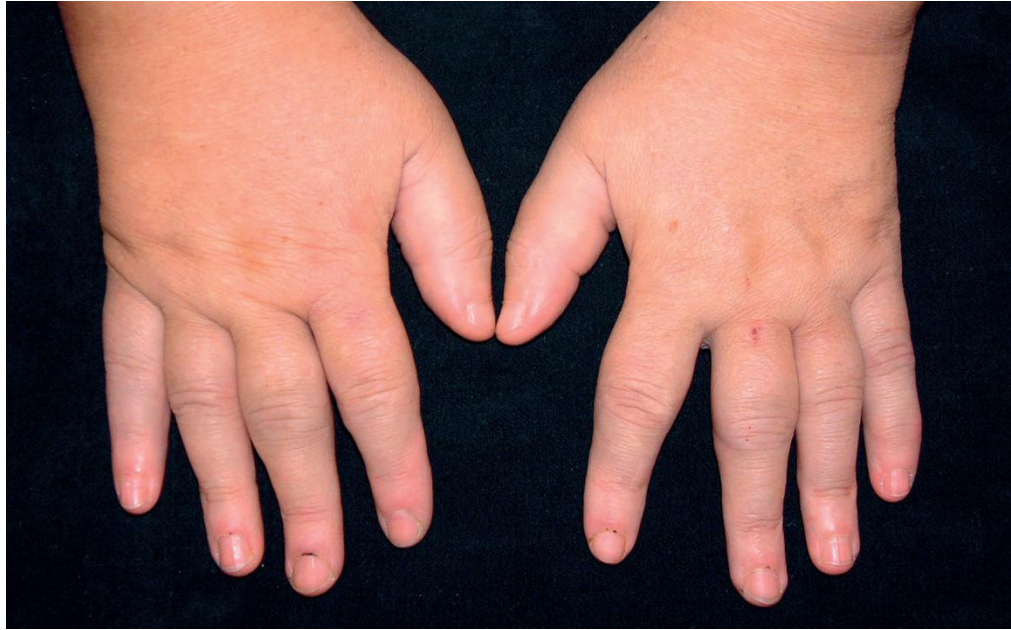
**(Dermato-/poly-) myozitida**

**Systémový lupus erythematoses**

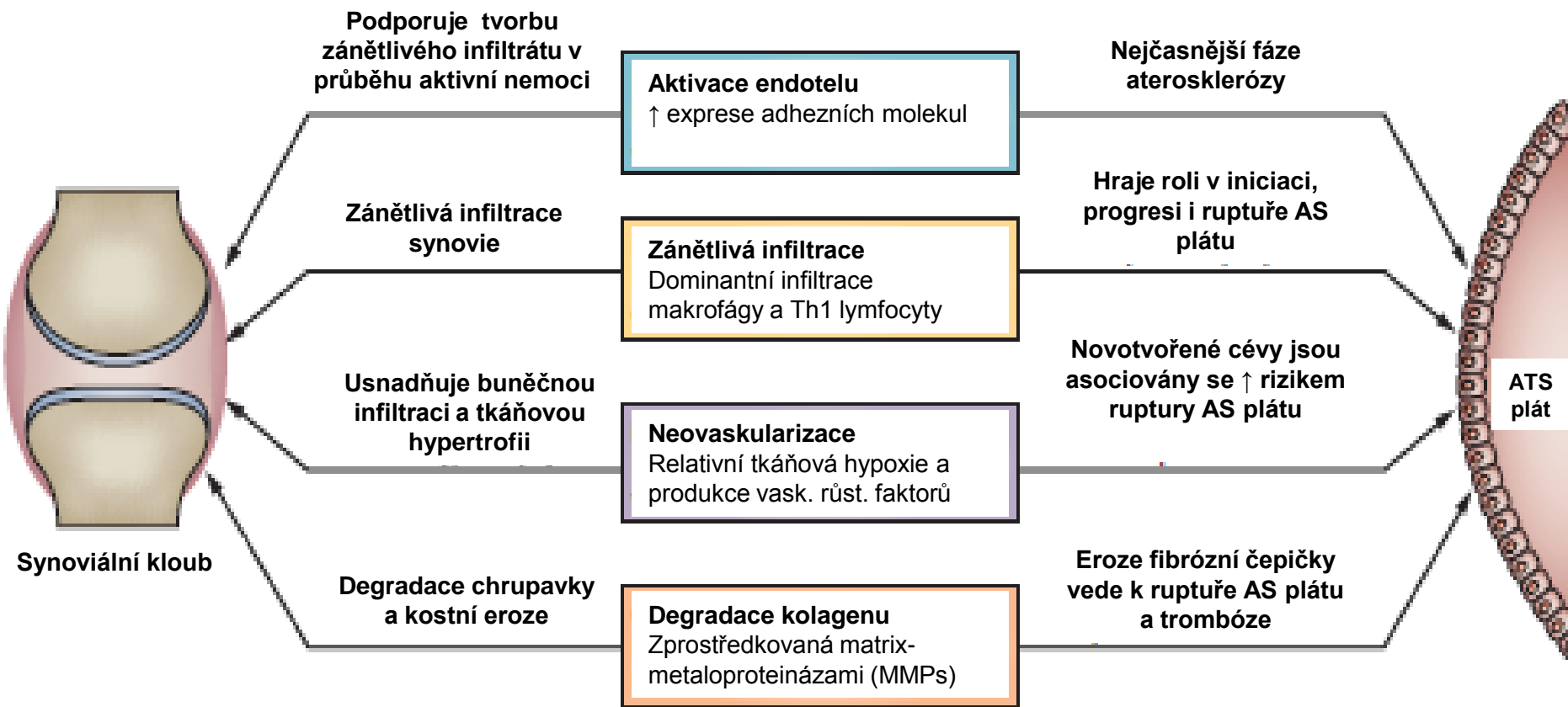
**Systémová sklerodermie**

The diagram illustrates the progression of atherosclerosis in three stages, shown as cross-sections of an artery. The first stage shows a normal artery with a clear lumen. The second stage shows the beginning of plaque formation, narrowing the lumen. The third stage shows advanced plaque with a central thrombus, significantly obstructing blood flow. Red arrows point from various rheumatic conditions to these stages, indicating their association with atherosclerosis.

# Revmatoidní artritida (RA)



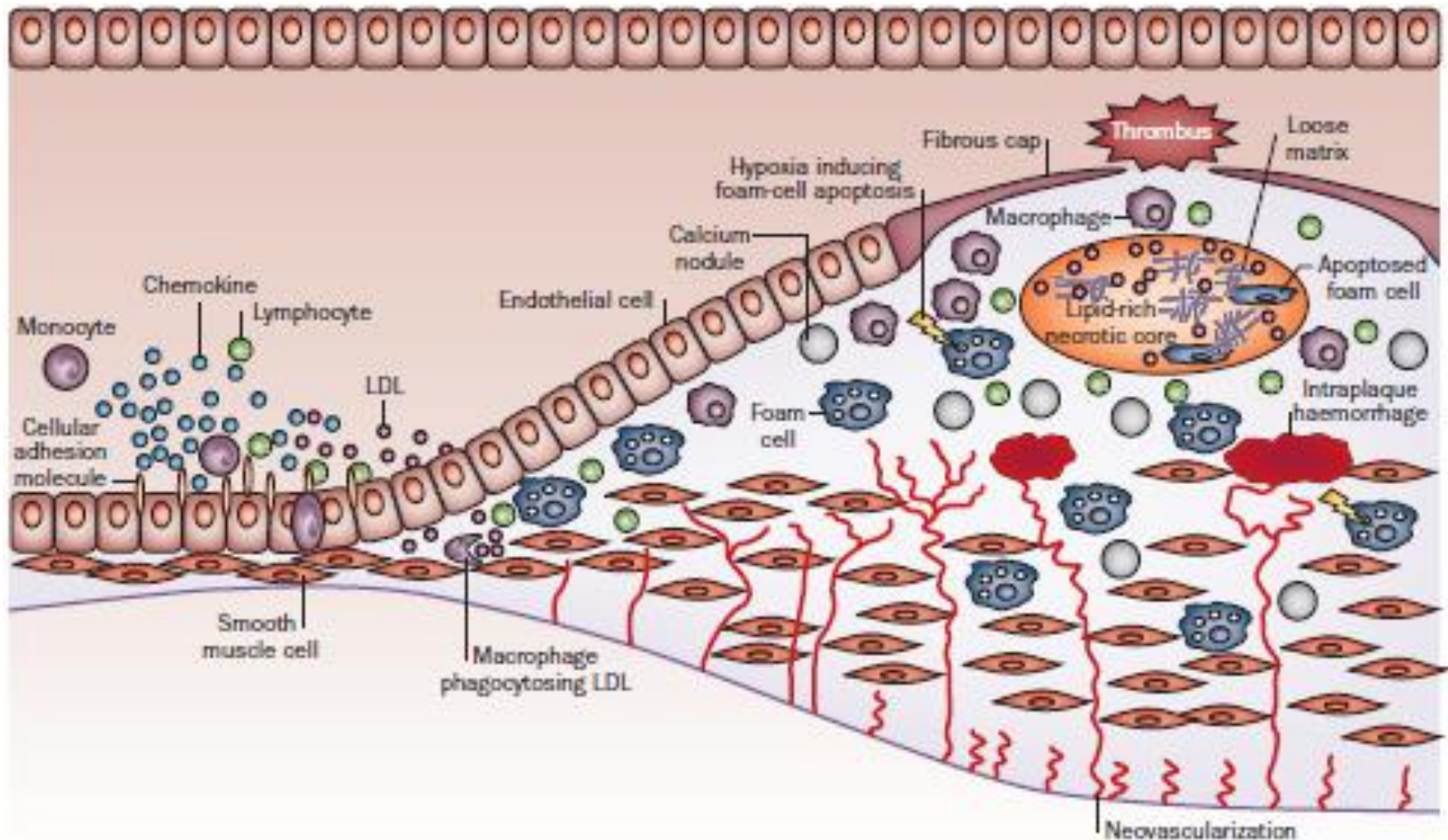
# Patologické procesy společné pro aterosklerózu (ATS) a systémová revmatická onemocnění (SRO)



# Co je hlavní příčinou $\uparrow$ KV rizika a $\uparrow$ KV mortality u SRO?

## Ateroskleróza:

- $\uparrow$  prevalence, časný nástup,  $\uparrow$  rychlost progresu u SRO vs. non-SRO
- ATS pláty u SRO mají  $\uparrow$  náchylnost k ruptuře než u non-SRO



# Kardiovaskulární (KV) morbidita / mortalita u RA

## RA vs. zdravá populace:

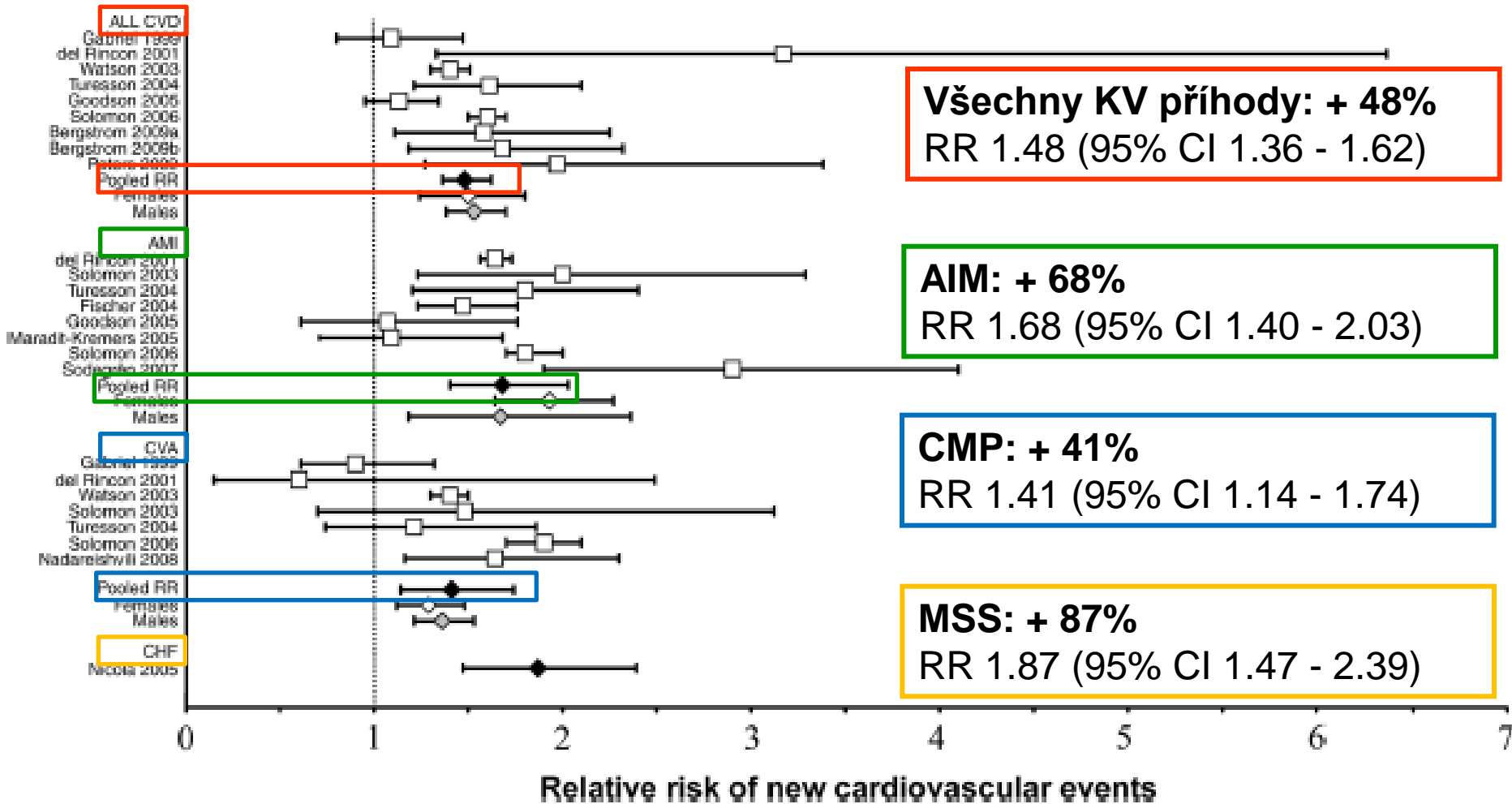
- ↑ morbidita/mortalita – s výrazným podílem KV onemocnění<sup>1,2,3</sup>
- U **etablované RA** (až 50% ž, medián věku o 2,5 r ↓ než u non-RA populace)<sup>2</sup>
- U **časné RA** (až 47% ž, 33% m)<sup>3</sup>



**Table 2.** Main cause of death in the NOAR cohort\*

Cause of death	ICD-9 code	Deaths from all causes	
		No. (%) of women (n = 78)	No. (%) of men (n = 81)
Infectious and parasitic diseases	001–139	1 (1.3)	5 (6.2)
Neoplasms	140–239	18 (23.1)	27 (33.3)
Mental disorders	290–319	0 (0.0)	1 (1.2)
Diseases of the nervous system and sense organs	320–389	1 (1.3)	1 (1.2)
<b>Diseases of the circulatory system</b>	<b>390–459</b>	<b>37 (47.4)</b>	<b>27 (33.3)</b>
Diseases of the respiratory system	460–519	6 (7.7)	14 (17.3)
Diseases of the digestive system	520–579	5 (6.4)	1 (1.2)
Diseases of the genitourinary system	580–629	2 (2.6)	0 (0.0)
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	710–739	6 (7.7)	3 (3.7)
Other	780–999	2 (2.6)	2 (2.5)

# Jak velké je riziko vzniku nových KV příhod u RA?





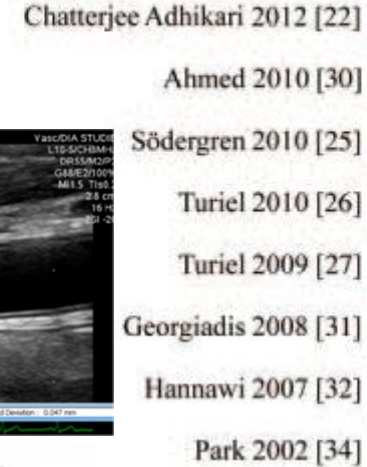
# Kdy začíná zvýšení KV rizika u RA?

## Subklinické ATS změny:

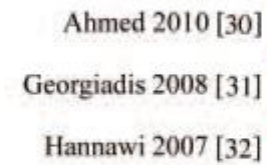
- **Pre-ATS proces:** endoteliální dysfunkce
- FMD (flow-mediated dilation a. brachialis)
- **Subklinická ATS:**
- CIMT (carotid intima media thickness)
- CAC (coronary artery calcification)



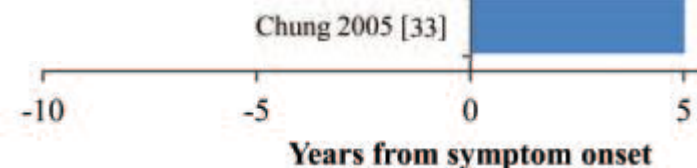
### Carotid IMT



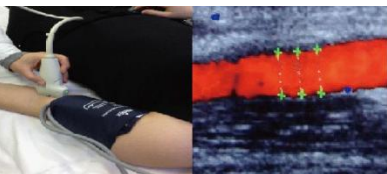
### Carotid plaque



### Coronary artery calcification



### Endothelium-dependent vasodilation

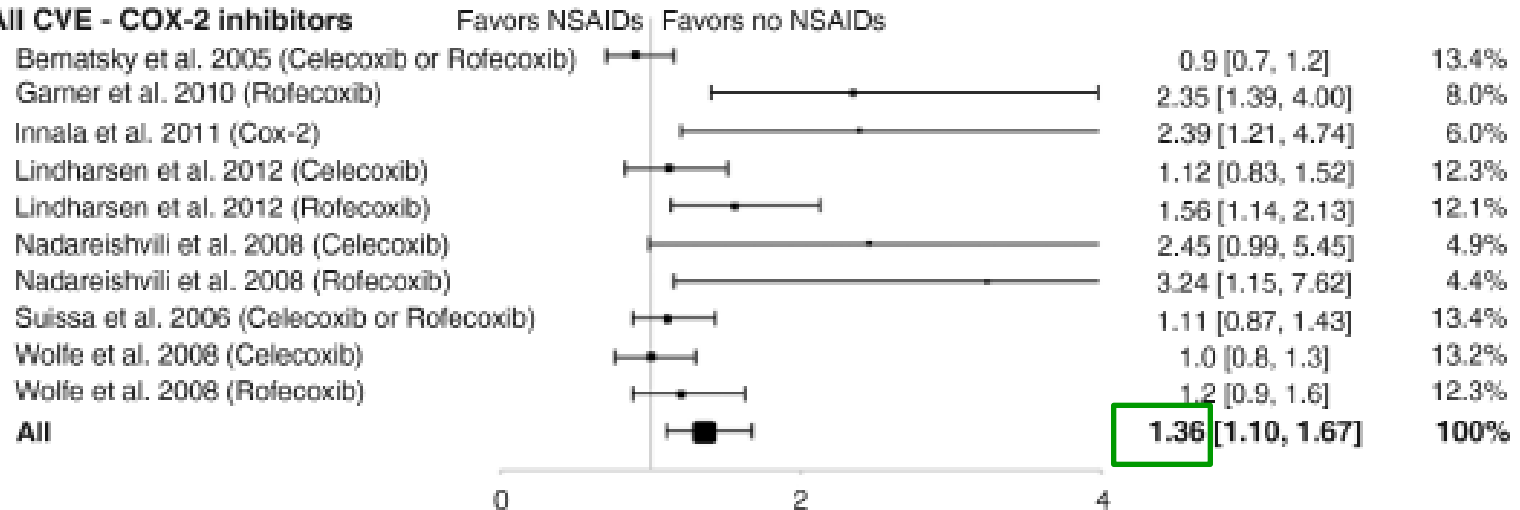


# **Netradiční KV rizikové faktory - charakteristické pro RA**

- **Trvání, aktivita, závažnost nemoci**
- **Počáteční a kumulativní hodnota CRP; ESR**
- **Kumulativní zánětlivá zátěž, SJC, DAS, CDAI**
- **Extraartikulární onemocnění (vaskulitida)**
- **Pozitivita RF a ACPA**
- **Disabilita (HAQ), inaktivita**

# Vliv NSA na KV riziko u RA (II)

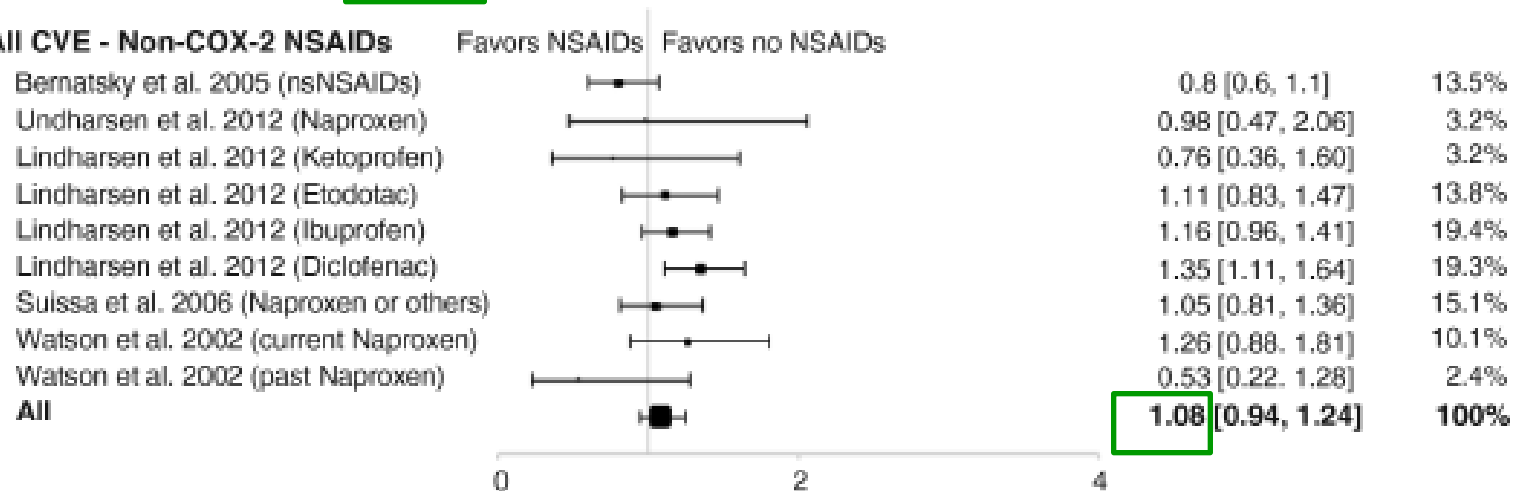
## All CVE - COX-2 inhibitors



Heterogeneity:  $Tau^2=0.07$ ;  $Chi^2=28.40$ ,  $df=9$  ( $p=0.0008$ );  $I^2=68\%$

Test for overall effect:  $Z=2.87$  ( $p=0.004$ )

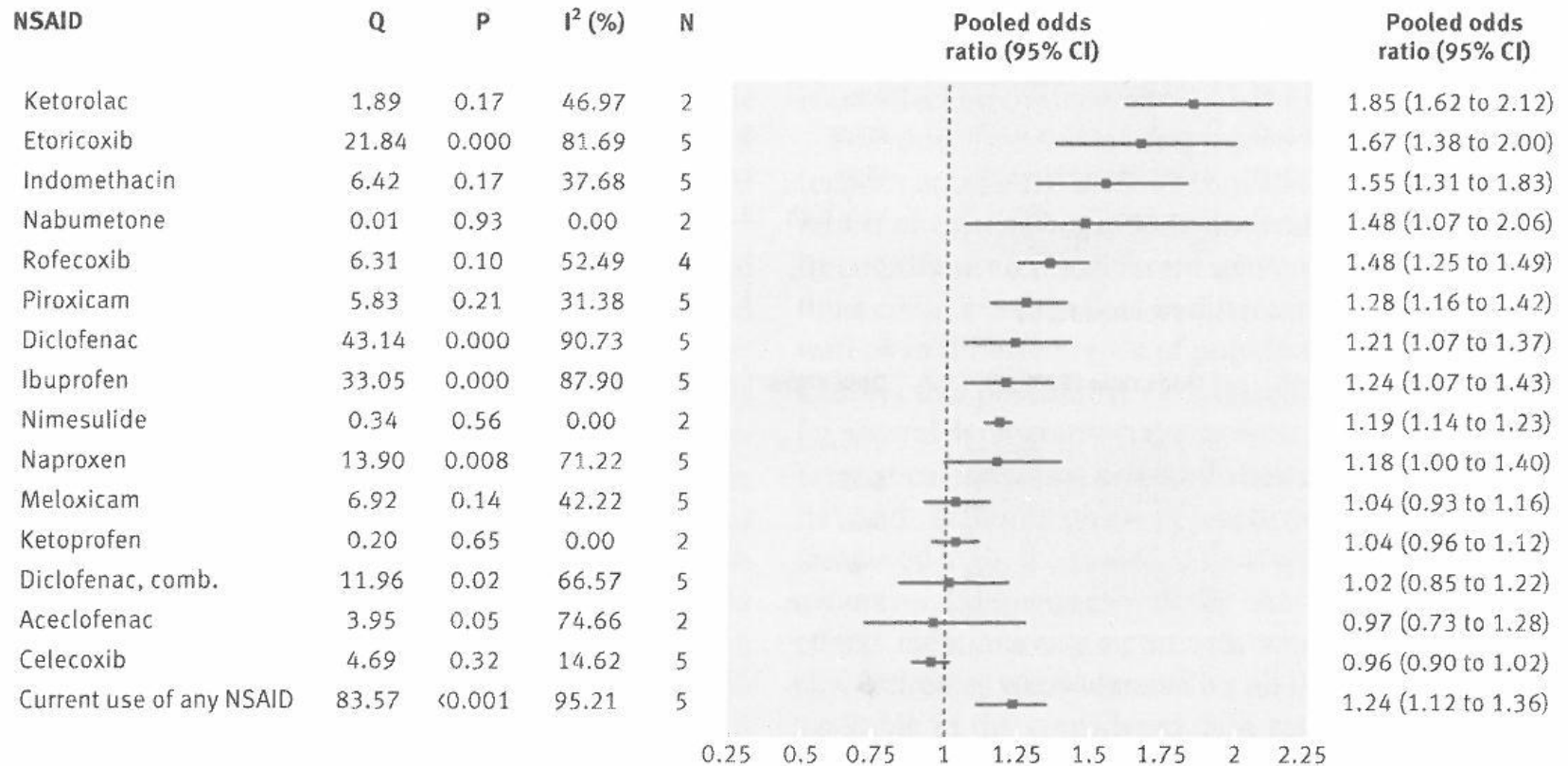
## All CVE - Non-COX-2 NSAIDs



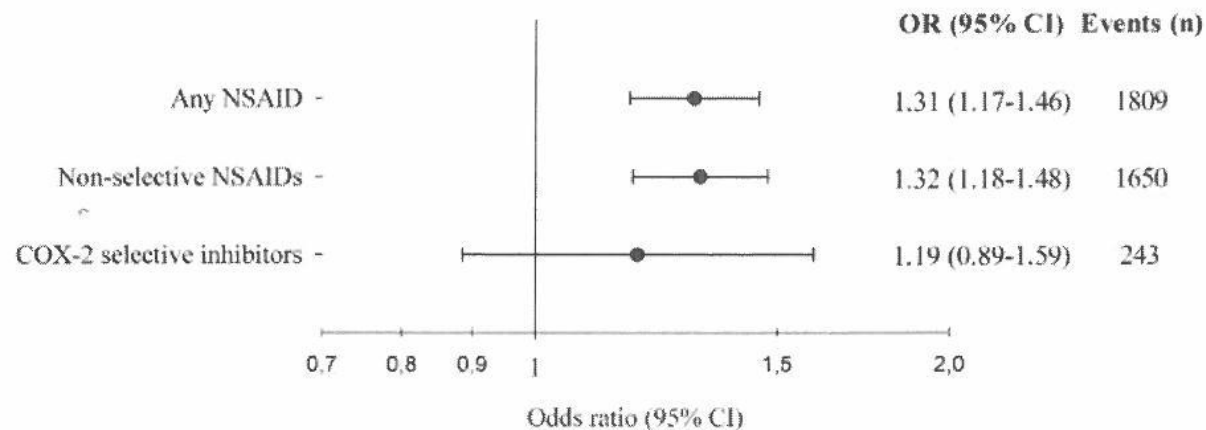
Heterogeneity:  $Tau^2=0.02$ ;  $Chi^2=13.46$ ,  $df=8$  ( $p=0.10$ );  $I^2=41\%$

Test for overall effect:  $Z=1.08$  ( $p=0.28$ )

# Asociace mezi současným používáním jednotlivých NSA a rizikem přijetí do nemocnice pro srdeční selhání

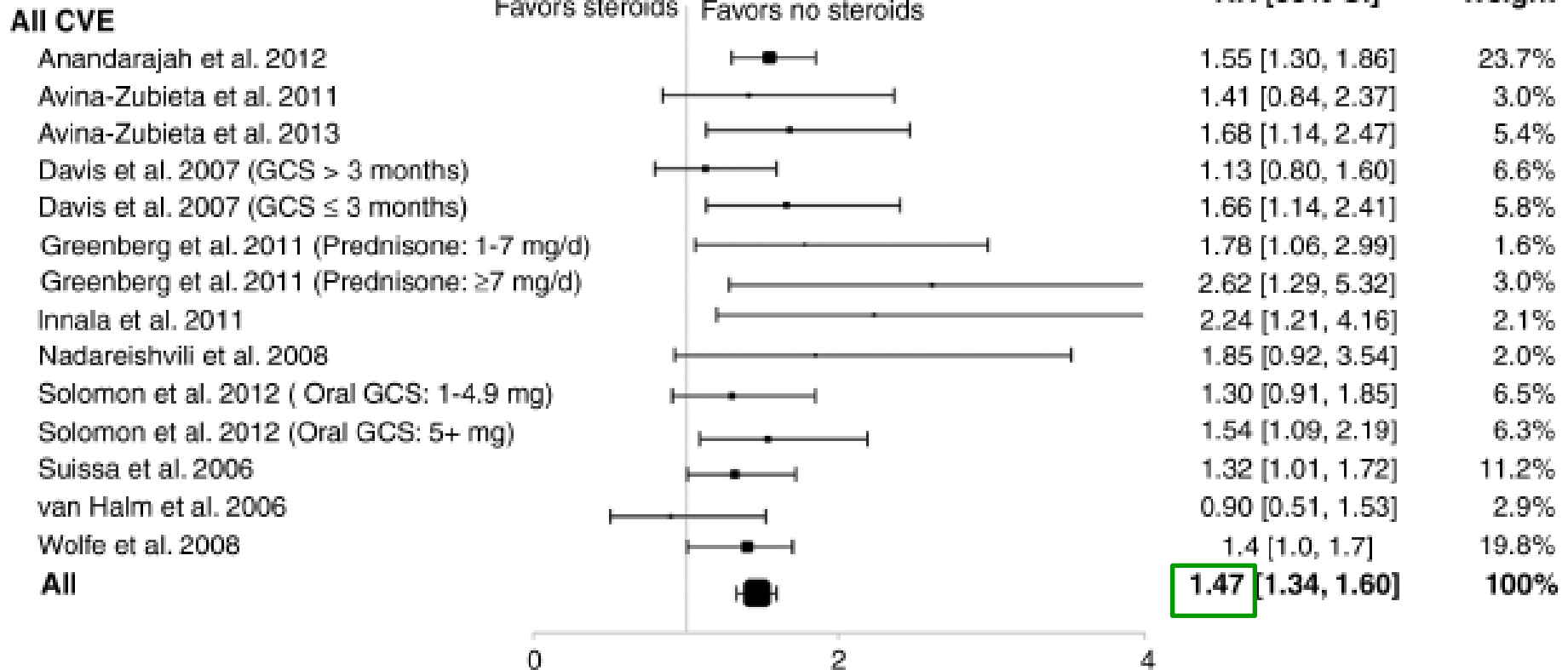


# Riziko zástavy srdeční při léčbě NSA



**Figure 2** Risk of out-of-hospital cardiac arrest following treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Odds ratios derive from the conditional logistic regression analyses on case-time-control models. 'Events' comprises only persons with discordant exposure history, thus contributing to the analyses. OR, odds ratio; CI, confidence interval; COX-2, cyclooxygenase-2.

# Vliv glukokortikoidů na KV riziko u RA



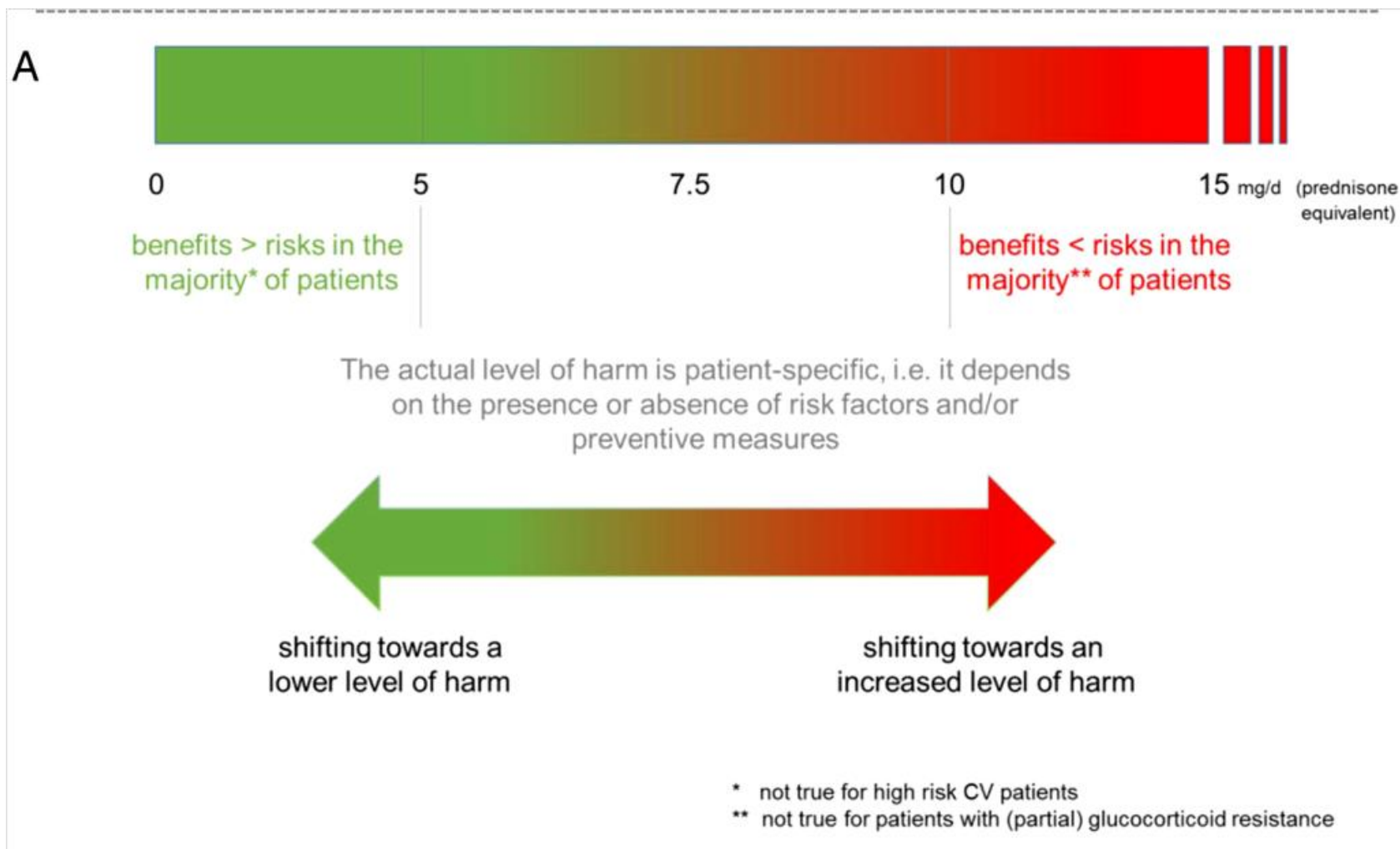
Heterogeneity:  $Tau^2=0.00$ ;  $Chi^2=13.44$ ,  $df=12$  ( $p=0.34$ );  $I^2=11\%$

Test for overall effect,  $Z=7.60$  ( $p<0.00001$ )

# Riziko úmrtí na RA (RABBIT)

	Neadjustované HR		Adjustované HR: 6 (rituximab 12) měsíců		
	HR	95% CI	HR	95% CI	p
<b>Prednison posledních 12 měsíců</b>	Ref.		Ref.		
1-5 mg/d	1,33	1,00-1,76	1,05	0,80-1,38	0,71
>5-10 mg/d	2,22	1,65-2,98	1,46	1,09-1,95	0,013
>10-15 mg/d	3,95	2,61-5,98	2,00	1,29-3,11	0,0033
>15 mg/d	6,68	4,06-11,0	3,59	2,11-6,13	<0,0001

# Definování podmínek, při kterých má dlouhodobá léčba GC akceptabilní riziko nežádoucích účinků.

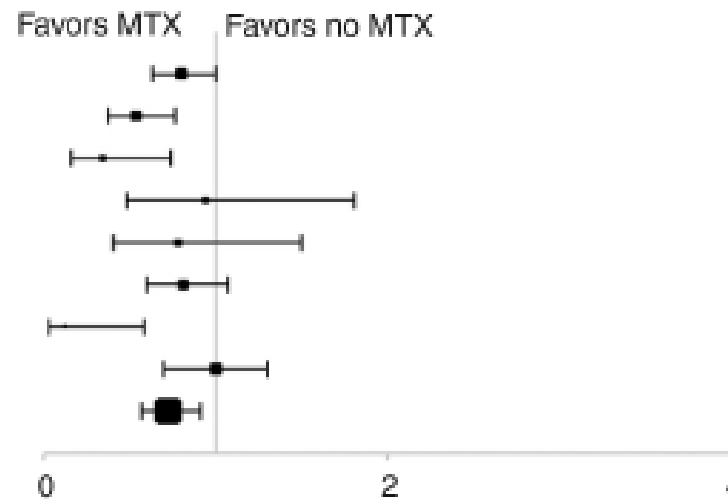




# Vliv MTX na KV riziko u RA

## All CVE

Bernatsky et al. 2005  
 Bozaite-Gluosniene et al. 2011  
 Choi et al. 2002  
 Greenberg et al. 2011  
 Nadareishvili et al. 2008  
 Suissa et al. 2006  
 van Halm et al. 2006  
 Wolfe et al. 2008  
**All**



RR [95% CI]

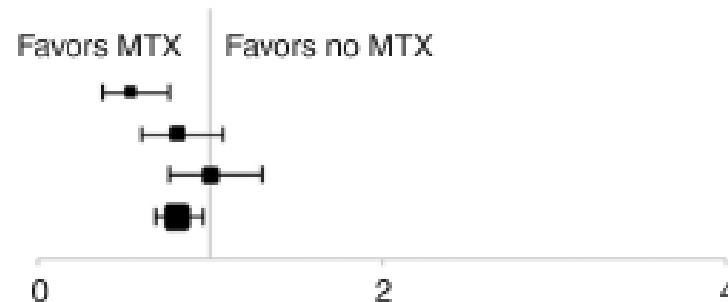
Weight

Heterogeneity:  $Tau^2=0.06$ ;  $Chi^2=17.68$ ,  $df=7$  ( $p=0.01$ );  $I^2=60\%$

Test for overall effect:  $Z=2.69$  ( $p=0.007$ )

## Myocardial infarction

Bozaite-Gluosniene et al. 2011  
 Suissa et al. 2006  
 Wolfe et al. 2008  
**All**



0.54 [0.37, 0.77]

22.3%

0.81 [0.61, 1.08]

35.3%

1.00 [0.77, 1.30]

42%

**0.81 [0.68, 0.96]**

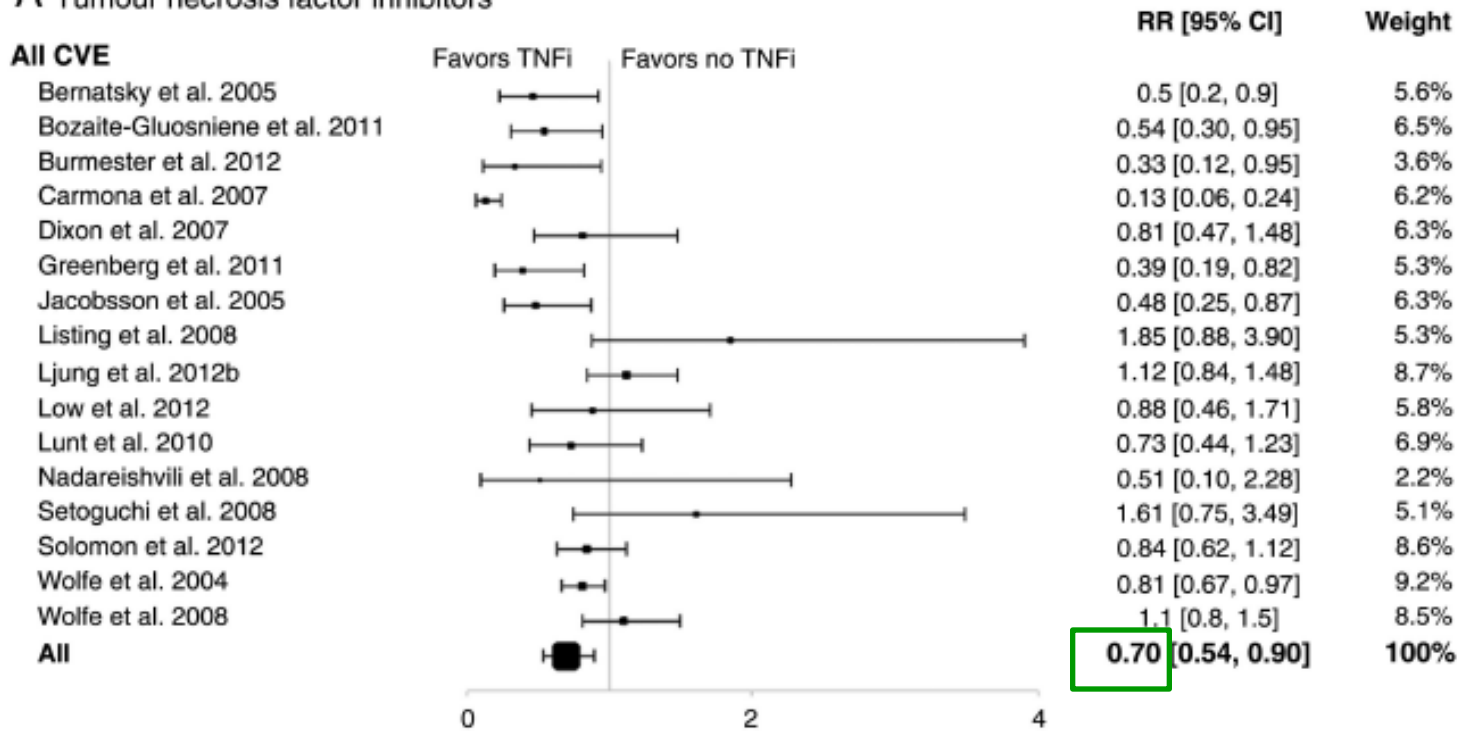
**100%**

Heterogeneity:  $Chi^2=7.47$ ,  $df=2$  ( $p=0.02$ );  $I^2=73\%$

Test for overall effect:  $Z=2.45$  ( $p=0.01$ )

# Vliv anti-TNF na KV riziko u RA (I)

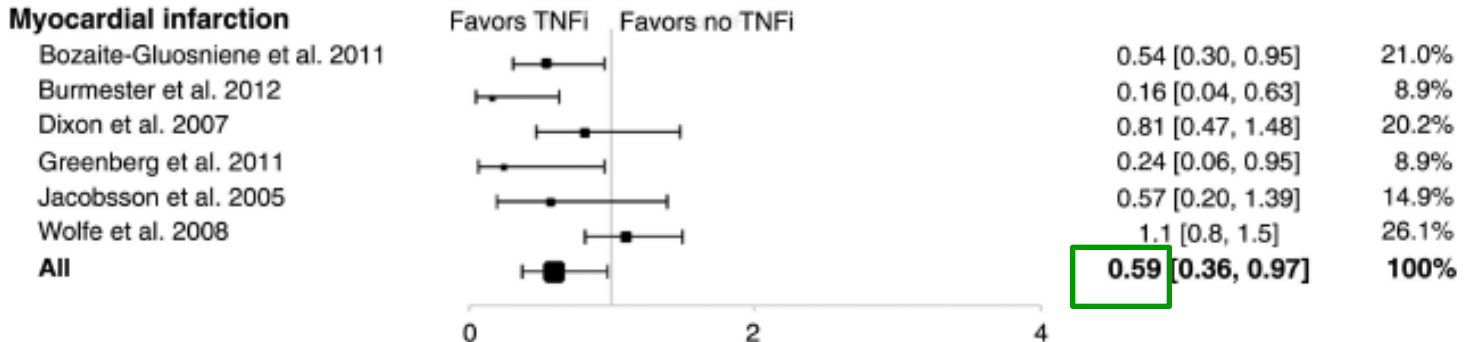
2.4 Tumor necrosis factor inhibitors



Heterogeneity:  $Tau^2=0.17$ ;  $Chi^2=65.48$ ,  $df=15$  ( $p<0.00001$ );  $I^2=77\%$

Test for overall effect:  $Z=2.8$  ( $p=0.005$ )

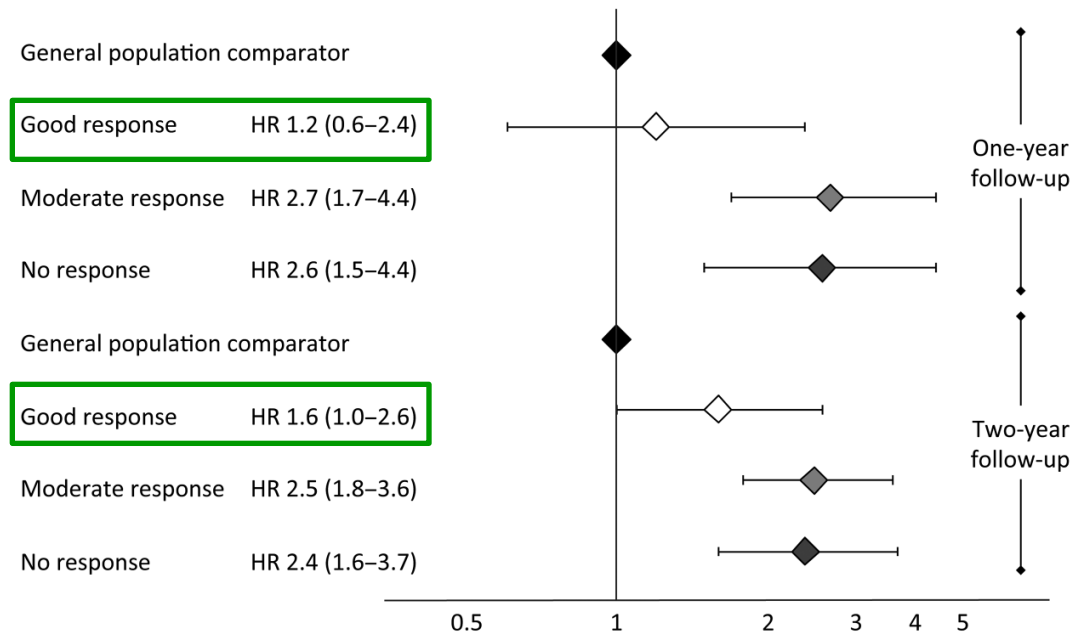
## Myocardial infarction



Heterogeneity:  $Tau^2=0.22$ ;  $Chi^2=14.70$ ,  $df=5$  ( $p=0.01$ );  $I^2=66\%$

Test for overall effect:  $Z=2.06$  ( $p=0.04$ )

# Vliv anti-TNF na AKS u RA dle odpovědi na léčbu



	N ACS	Person-years	Crude IR (95% CI)	HR, adjusted for age and sex (95% CI)	HR, fully adjusted (95% CI)*
<b>One year of follow-up after response evaluation</b>					
Good response	9	2 573	3.5 (1.8–6.7)	1.3 (0.7–2.6)	1.2 (0.6–2.4)
Moderate response	22	2 279	9.7 (6.4–15)	3.1 (2.0–4.9)	2.7 (1.7–4.4)
No response	16	1 740	9.2 (5.6–15)	3.0 (1.8–5.1)	2.6 (1.5–4.4)
General population	96	32 942	2.9 (2.4–3.6)	Referent	Referent
<b>Two years of follow-up after response evaluation</b>					
Good response	21	4 905	4.3 (2.8–6.6)	1.7 (1.1–2.6)	1.6 (1.0–2.6)
Moderate response	36	4 376	8.2 (5.9–11)	2.6 (1.9–3.8)	2.5 (1.8–3.6)
No response	27	3 290	8.2 (5.6–12)	2.7 (1.8–4.1)	2.4 (1.6–3.7)
General population	183	62 953	2.9 (2.5–3.4)	Referent	Referent

# Vztah mezi expozicí anti TNF léčby u RA a incidencí a závažností infarktu myokardu

- Pacienti s RA (2001-2009) léčení 1. anti TNF (BSRBR).
- Pacienti s IM v Myocardial Ischemia National Audit Project
- Skupiny: léčba anti TNF vs. csDMARDs (+90 dní po selhání léčby)
- Srovnání mezi skupinami: COX regrese, adjustace pomocí propensity scores deciles (PD)
- Závažnost a fenotyp IM: deskriptivní statistika
- 6 měsíční mortalita: logistická regrese

## Vztah mezi expozicí anti TNF léčby u RA a incidencí a závažností infarktu myokardu

	sDMARD; n=3058	TNFi; n=11200
Medián trvání sledování pacienta v letech	3,5 (1,8, 4,9)	5,3 (3,6, 6,4)
Celkové pacient-roky expozice	10 337	55 636
Primární expozice léku; na TNF + 90 dní		
Počet verifikovaných prvním IM	58	194
Incidence verifikovaných prvním IM nad 10 000 roků	56 (43 – 73)	35 (30 – 40)
Adjustované HR (95% CI)	Referent	0,78 (0,58 – 1,05)
HR adjustované na věk a pohlaví (95% CI)		1,19 (0,89 – 1,59)
HR po adjustaci na PD (95% CI)		0,61 (0,41 – 0,89)
Analýza senzitivity		
U subjektů kdykoliv exponovaných anti TNF; PD adjustováno HR (95% CI)		0,67 (0,46 – 0,96)

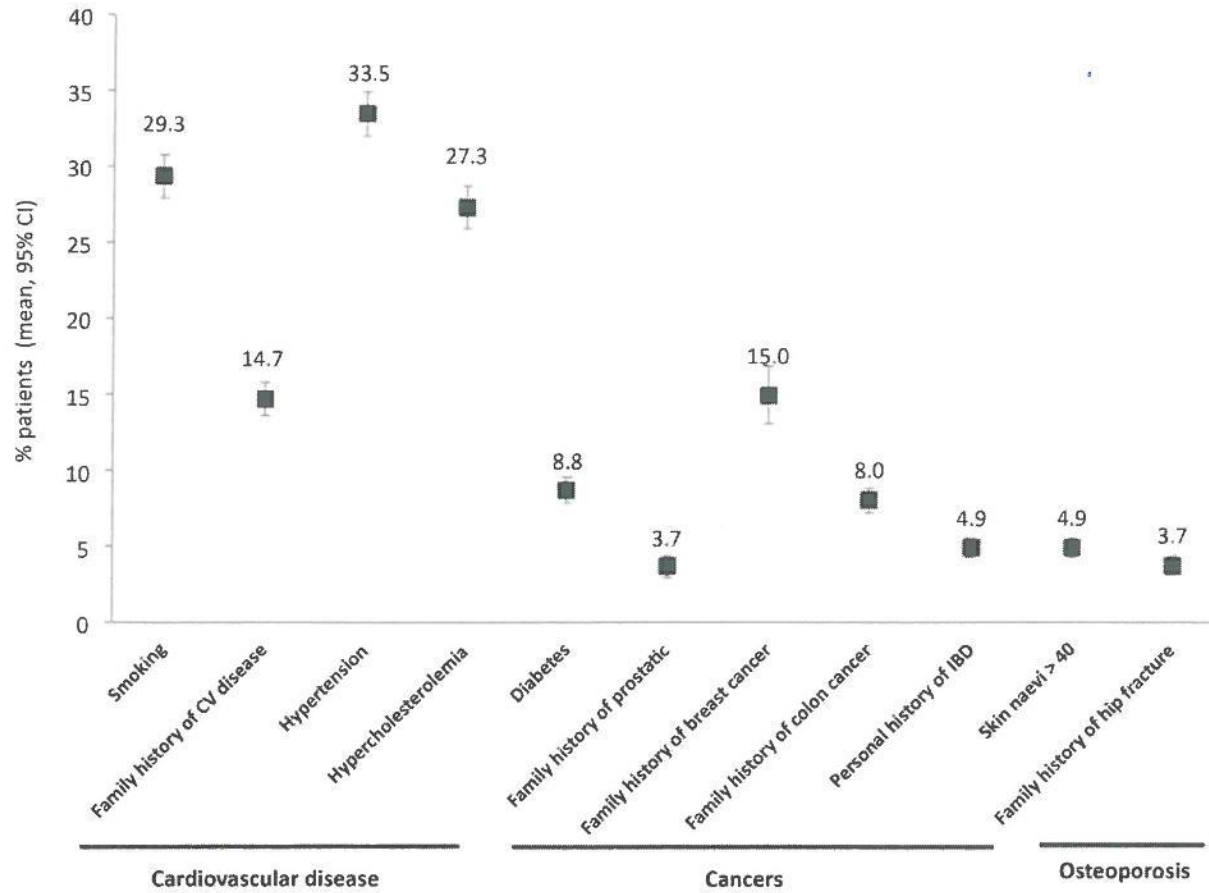
## Vztah mezi expozicí anti TNF léčby u RA a incidencí a závažností infarktu myokardu

Počet verifikovaných prvních Mis	Skupina 1 (sDMARD), n=35	Skupina 2 (na léčbě anti TNF nebo během 90 dní před IM), n=108	Skupina 3 (expozice anti TNF více než 90 dní před IM), n=55	p
Proporce pacientů se STEMI, n (%)	16 (46)	53 (49)	27 (49)	0,32
Zástava srdce, n (%)	3 (9)	5 (5)	5 (9)	0,48
Nejvyšší CK, (medián)	290 (172, 1598)	691 (150, 1293)	286 (125, 660)	0,19
Troponin I – vrcholný (medián), µg/L (IQR)	5,0 (1,3, 7,2)	7,4 (1,1, 22,8)	7,6 (1,5, 29,0)	0,46
Průměrná délka hospitalizace, dny (IQR)	6 (5, 9)	6 (4, 8)	6 (4, 11)	0,46

# Ankylozující spondylitida (AS)

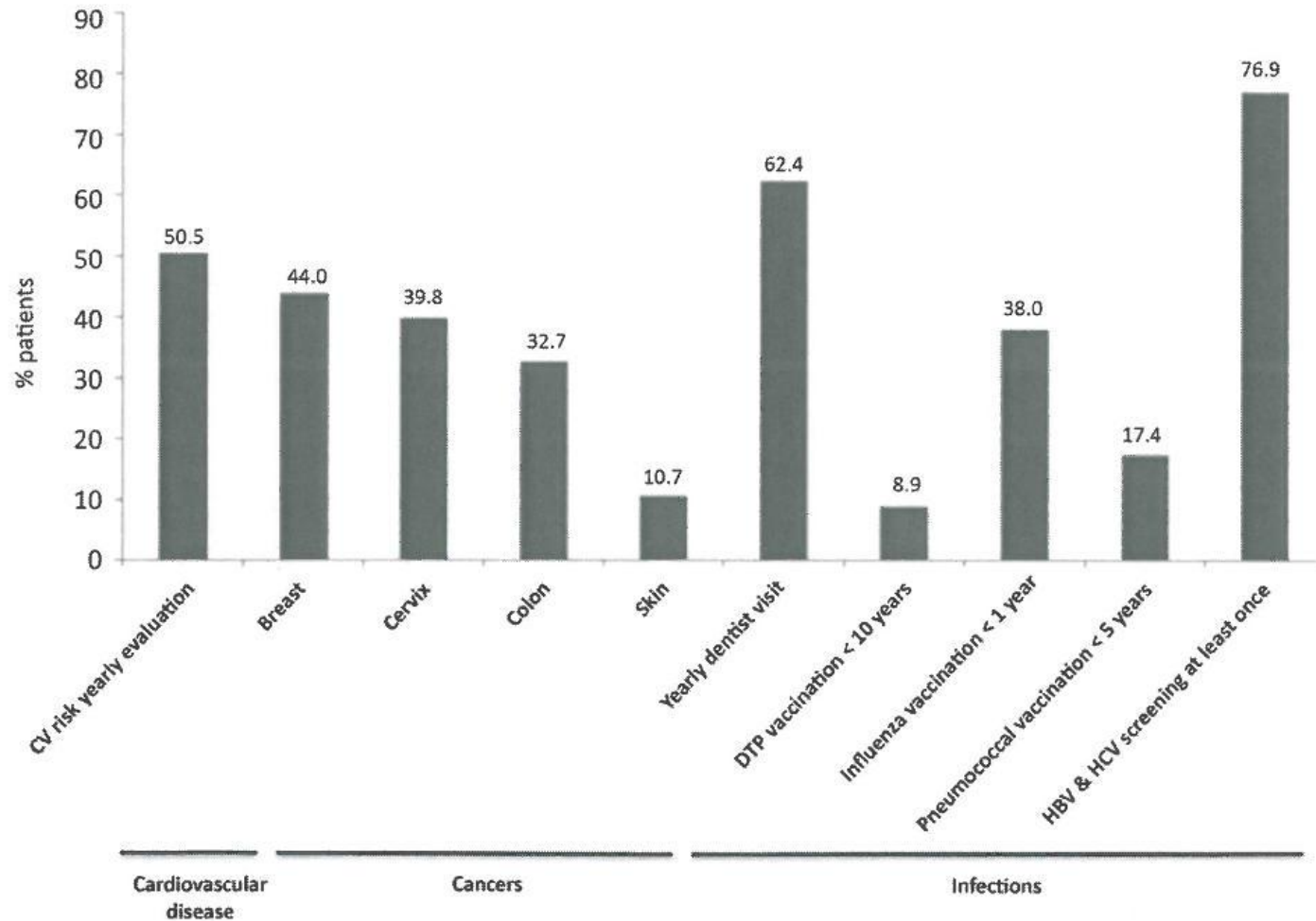


# Prevalence rizikových faktorů komorbidit - studie COMOSPA

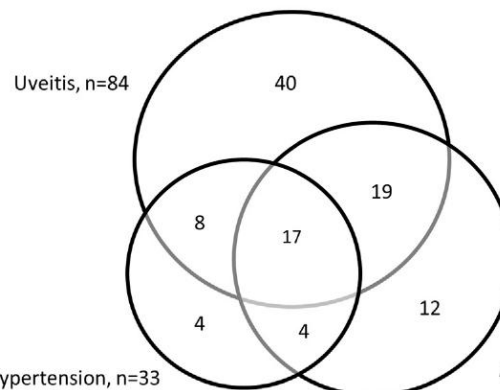
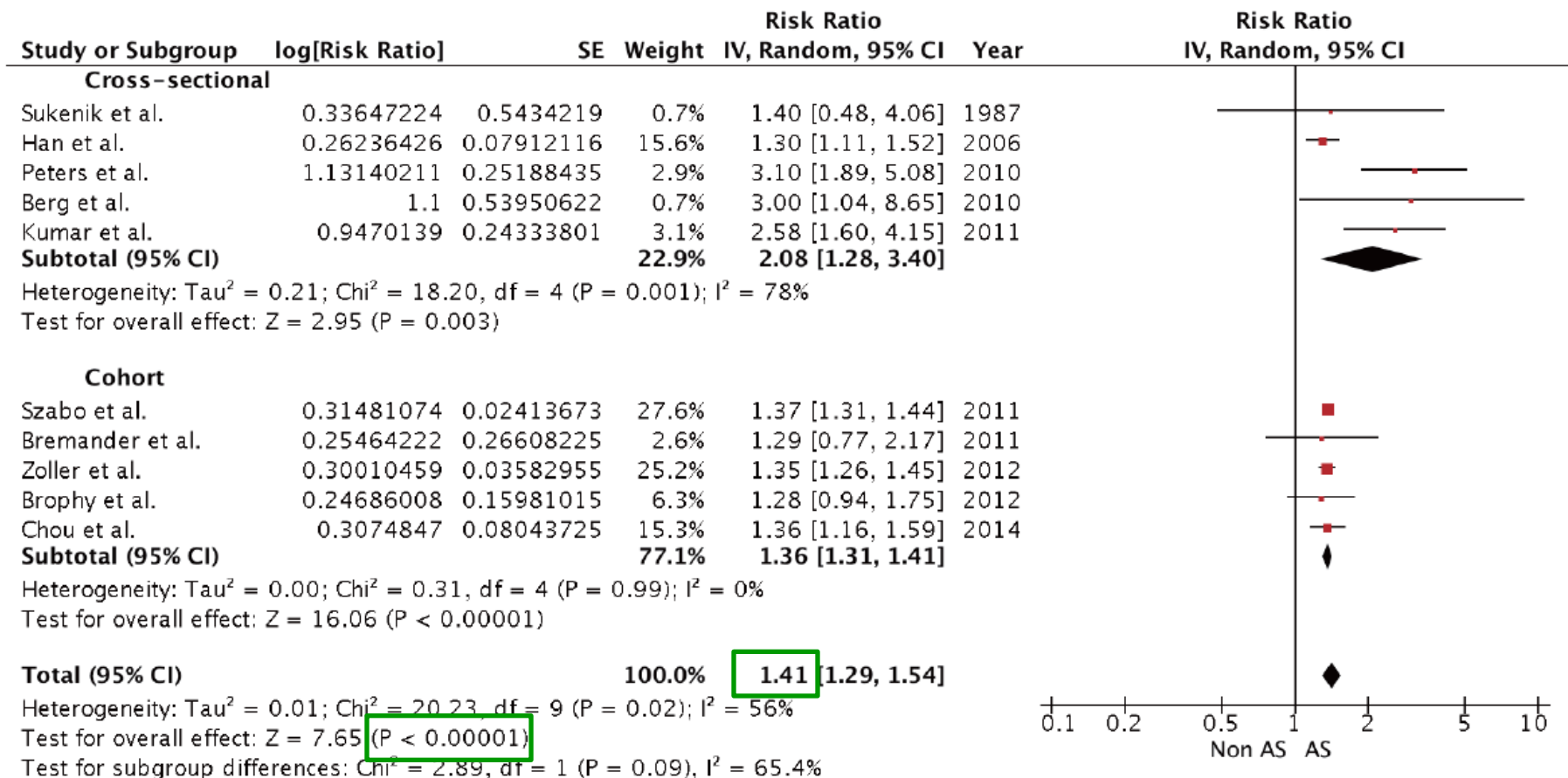




# Procento pacientů, kteří jsou optimálně monitorováni



# Riziko rozvoje koronární příhody u AS a prediktory rizika ATS



Associations analyzed by Chi-square test:

		p-value
uveitis	hypertension	0.004
uveitis	atherosclerosis	0.003
hypertension	atherosclerosis	<0.001

1. Ungprasert Ann of Transl Med 2015;
2. Berg Sem in Arthr and Rheum 2014

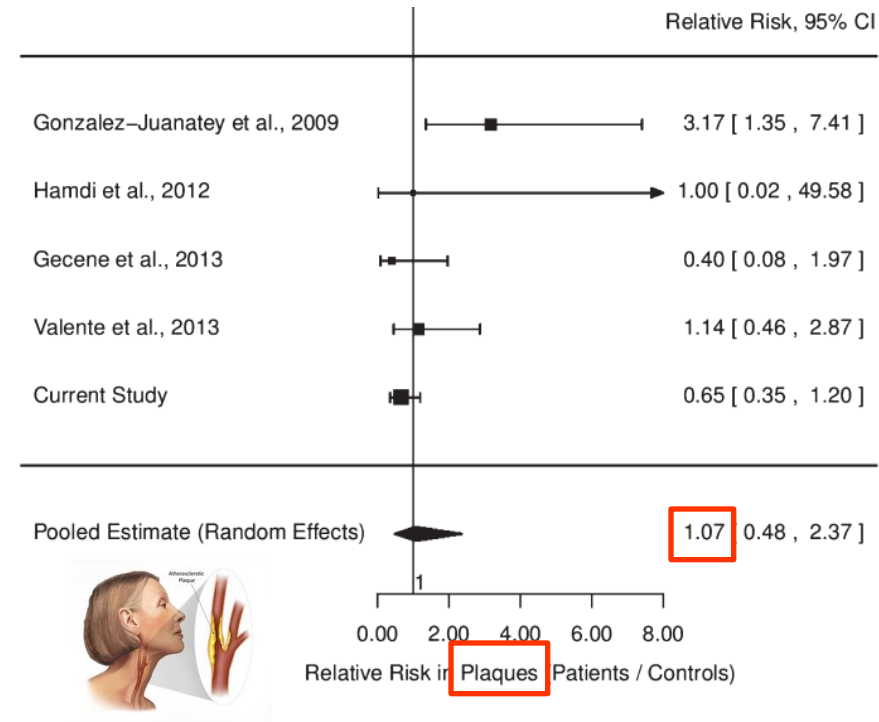
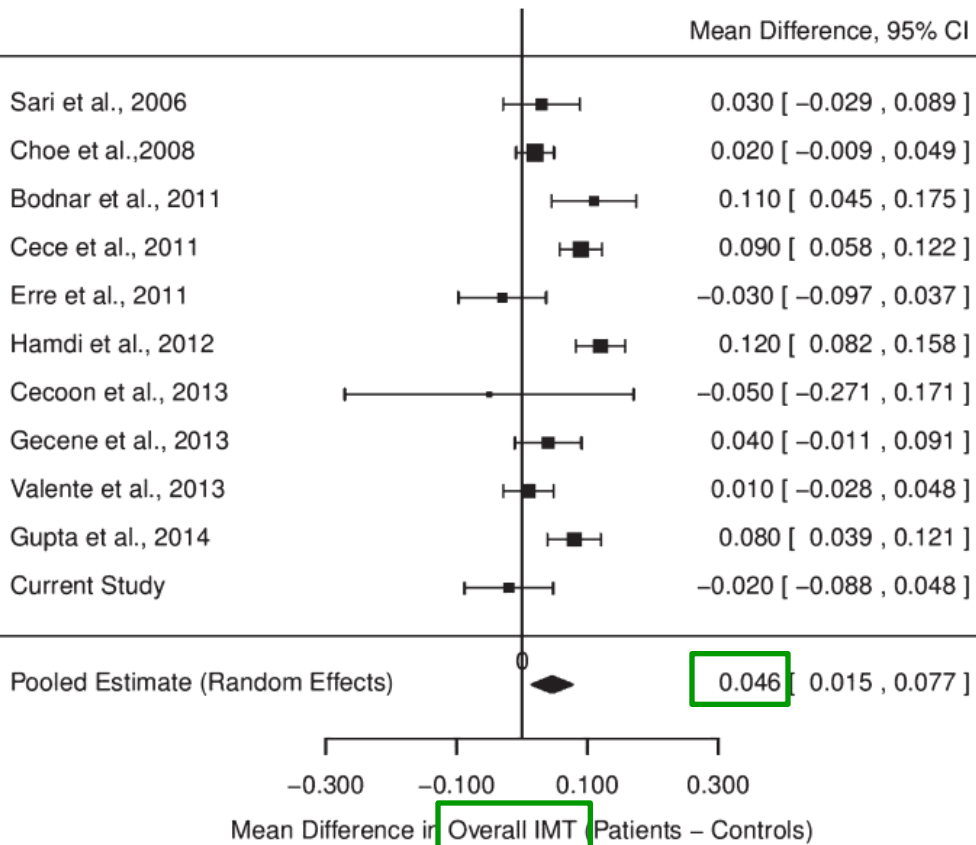
# CV aterosklerotické komorbidity u AS

Autoři	Populace	Počet pacientů	První i.m.	
Symmonse et al. 2004	UK	5392		HR 1,4 (95% CI 1,2-1,8)
Han et al. 2006	US	1843	Prevalence: ICHS CV	1,2 (95% CI 1,0-1,5) 1,7 (95% CI 1,3-2,3)
Peters et al. 2010	Holandsko	383	ODDS Ratio	3,1 (95% CI 1,9-5,1)
Szako et al. 2011	Kanada	8616	Prevalence: ICHS Periferní vaskul. nemoc Cerebrovaskulární nemoc	1,37 (95% CI 1,31-1,9) 1,6 (95% CI 1,2-2,2) 1,25 (95% CI 1,15-1,35)
Brenander 2011	Švédsko	935	ICHS SMR	2,2 (95% CI 1,7-2,7)

# Vliv anti TNF na kardiovaskulární onemocnění u AS

- Snížené riziko / observační studie a registry
- RCT s cílem průkaz snížení výskytu i.m. – není, obtížné provedení (etika)
- Vliv anti TNF na cIMT
- Anti TNF zlepšují kardiovaskulární funkci
- Anti TNF zlepšují převodní poruchy

# Vliv anti-TNF terapie na subklinickou aterosklerózu u AS

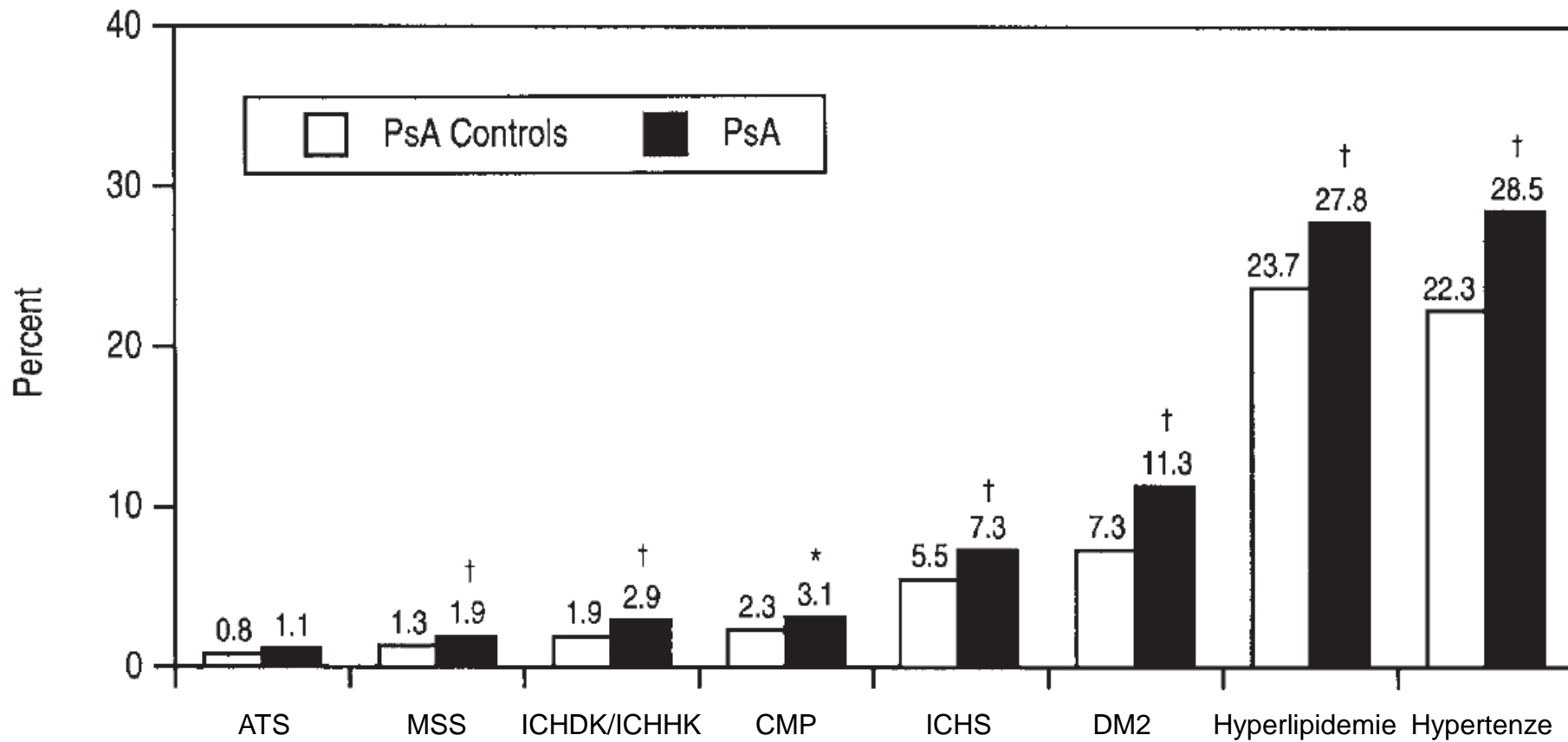


Variables	Difference in Overall IMT	p
Anti-TNF ≤ 50%	0.064, 95% CI 0.019–0.108 No. studies: 5 197 patients vs 180 controls	0.0054
Anti-TNF > 50%	0.018, 95% CI –0.042 to 0.078 No. studies: 4 169 patients vs 166 controls	0.5766
BASDAI < 4	0.016, 95% CI –0.05 to 0.037 No. studies: 5	0.1343
BASDAI ≥ 4	0.097, 95% CI 0.077 to 0.117 No. studies: 5 216 patients vs 192 controls	< 0.001
	199 patients vs 180 controls	

# Psoriatická artritida (PsA)

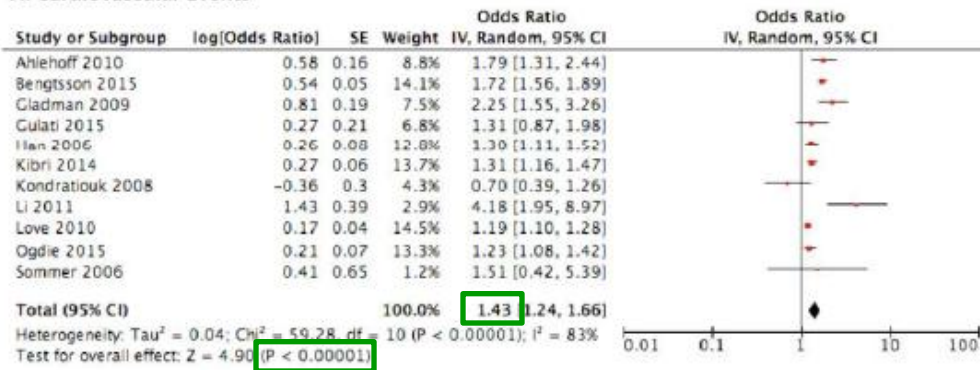


# Prevalence KV rizikových faktorů a KV postižení u PsA

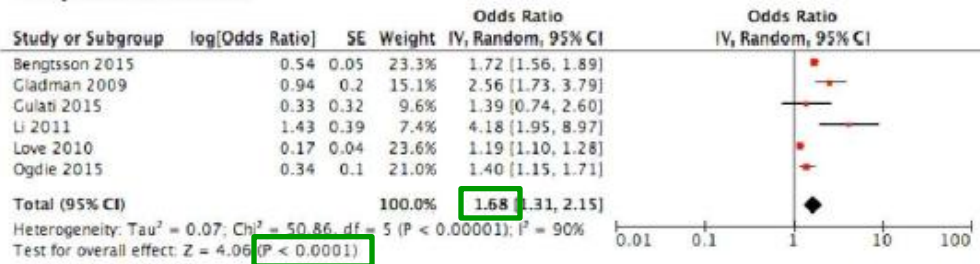


# Riziko rozvoje KV postižení a prediktory rizika u PsA

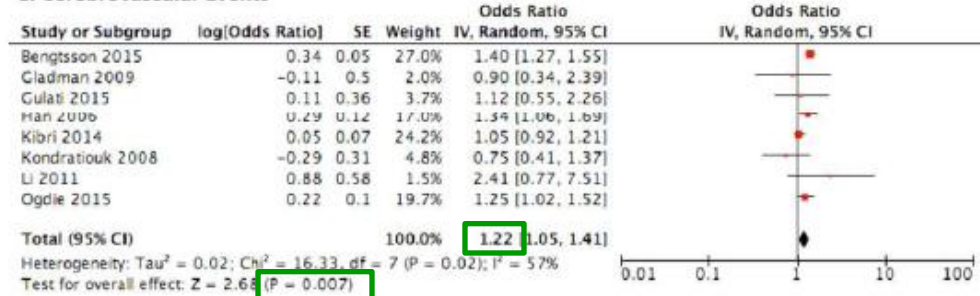
## A. Cardiovascular Events



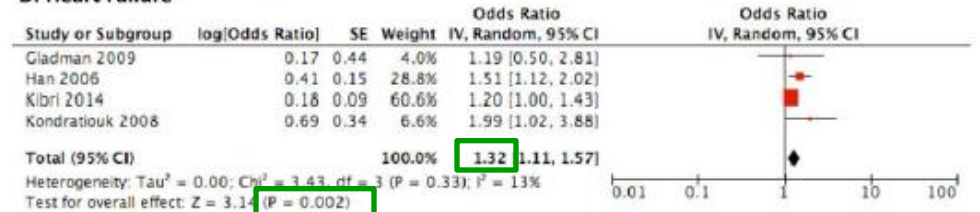
## B. Myocardial Infarction



## C. Cerebrovascular Events



## D. Heart Failure



Variable	RR (95% CI)	p Value
Smoker: ever	1.16 (0.74 to 1.83)	0.52
Hypertension	1.75 (1.16 to 2.63)	0.008
Diabetes	2.83 (1.74 to 4.58)	<0.0001
High cholesterol	1.13 (0.74 to 1.71)	0.58
High triglyceride	1.64 (1.06 to 2.52)	0.03
Duration of psoriasis	1.01 (0.99 to 1.02)	0.45
Tender joint count		
1-7 vs 0	1.73 (1.08 to 2.76)	0.02
>7 vs 0	2.27 (1.33 to 3.88)	0.003
Swollen joint count		
1-7 vs 0	1.26 (0.82 to 1.95)	0.29
>7	1.71 (0.95 to 3.08)	0.08
Enthesitis count	1.18 (0.90 to 1.54)	0.23
Dactylitis count	1.21 (1.09 to 1.33)	0.0003
Damaged joint count		
1-9 vs 0	1.56 (0.93 to 2.63)	0.09
10-19 vs 0	1.42 (0.74 to 2.71)	0.29
≥20 vs 0	1.20 (0.61 to 2.37)	0.60
PASI		
10-19 vs <10	1.24 (0.56 to 2.74)	0.59
>19 vs <10	1.28 (0.39 to 4.13)	0.68
Urate (log μmol/L)	1.27 (0.72 to 2.26)	0.41
ESR		0.006
Men	1.06 (0.82 to 1.35)	
Women	1.83 (1.19 to 2.82)	



# Dnavá artritida



# Asociovaná onemocnění při dně

- Obezita
- Metabolický syndrom
- Hypertenze
- Diabetes
- Ateroskleróza

# Dlouhodobá kardiovaskulární mortalita u mužů středního věku s dnou

17leté sledování, 9105 mužů, věk 41-63 let,  
původně randomizováni do „Multiple Risk Factor  
Intervention Trial“, po adjustaci na tradiční  
rizikové faktory ICHS a další (diuretika, aspirin)

Dna vs. Bez dny - riziko (HR)

pro kardiovask. úmrtí 1,35 (95% CI 0,94-1,7)

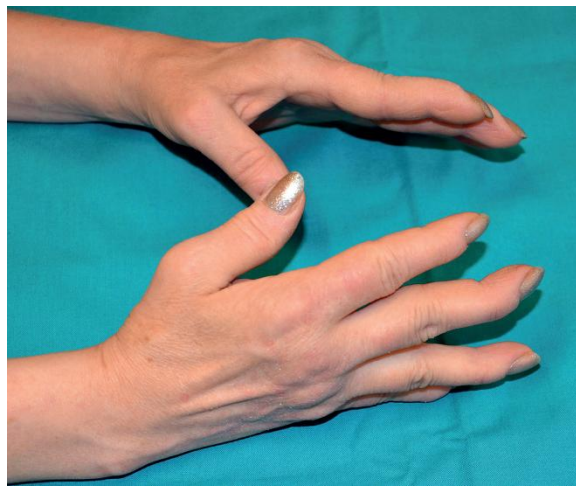
úmrtí po i.m. 1,35 (95% CI 0,94-1,9)

úmrtí kardiovask. sys. 1,21 (95% CI 0,99-1,5)

úmrtí jakékoliv příčiny 1,09 (95% CI 1,0-1,2)

Riziko pro hyperurikémii NS

# Systemový lupus erythematoses (SLE)



# Riziko AIM je vyšší u SLE

Author	N	Group	Outcome	Risk of MI
--------	---	-------	---------	------------

**a**

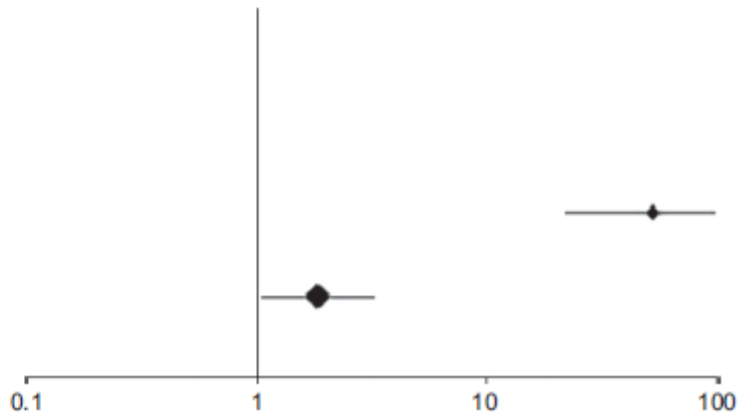
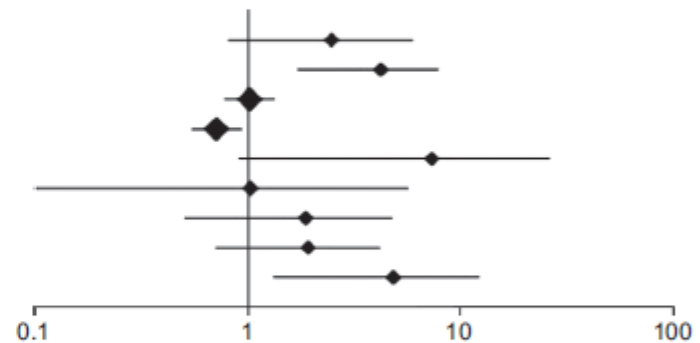
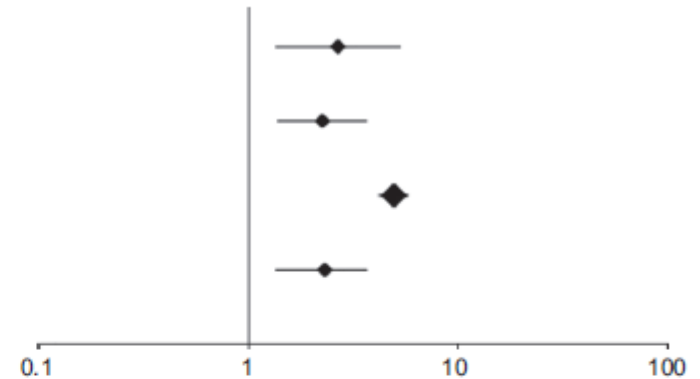
Fischer 2004 <sup>9</sup>	15	<90	MI	OR 2.67 (1.34-5.34)
Hak 2009 <sup>10</sup>	148	30-83	CHD	RR 2.25 (1.37-3.69)
Zoller 2012 <sup>6</sup>	6142	<50->70	MI	SIR 4.94 (4.15-5.83)
Bengtsson 2012 <sup>11</sup>	277	30-80+	MI	SIR 2.31(1.34-3.7)

**b**

Manzi 1997 <sup>7</sup>	NS	45-54	MI	RR 2.47 (0.8-6)
Manzi 1997 <sup>7</sup>	NS	55-64	MI	RR 4.21 (1.7-7.9)
Ward 1999 <sup>8</sup>	2754	45-64	MI	PMR 1.02 (0.77-1.34)
Ward 1999 <sup>8</sup>	2137	65+	MI	PMR 0.71 (0.54-0.94)
Bengtsson 2012 <sup>11</sup>	NS	40-49	MI	SIR 7.32 (0.9-26.4)
Bengtsson 2012 <sup>11</sup>	NS	50-59	MI	SIR 1.03 (0-5.7)
Bengtsson 2012 <sup>11</sup>	NS	60-69	MI	SIR 1.87 (0.5-4.8)
Bengtsson 2012 <sup>11</sup>	NS	70-79	MI	SIR 1.92 (0.7-4.2)
Bengtsson 2012 <sup>11</sup>	NS	80+	MI	SIR 4.82 (1.3-12.3)

**c**

Manzi 1997 <sup>7</sup>	NS	35-44	MI	RR 52.43 (21.6-98.5)
Ward 1999 <sup>8</sup>	NS	18-44	MI	PMR 1.83 (1.03-3.26)



## EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update

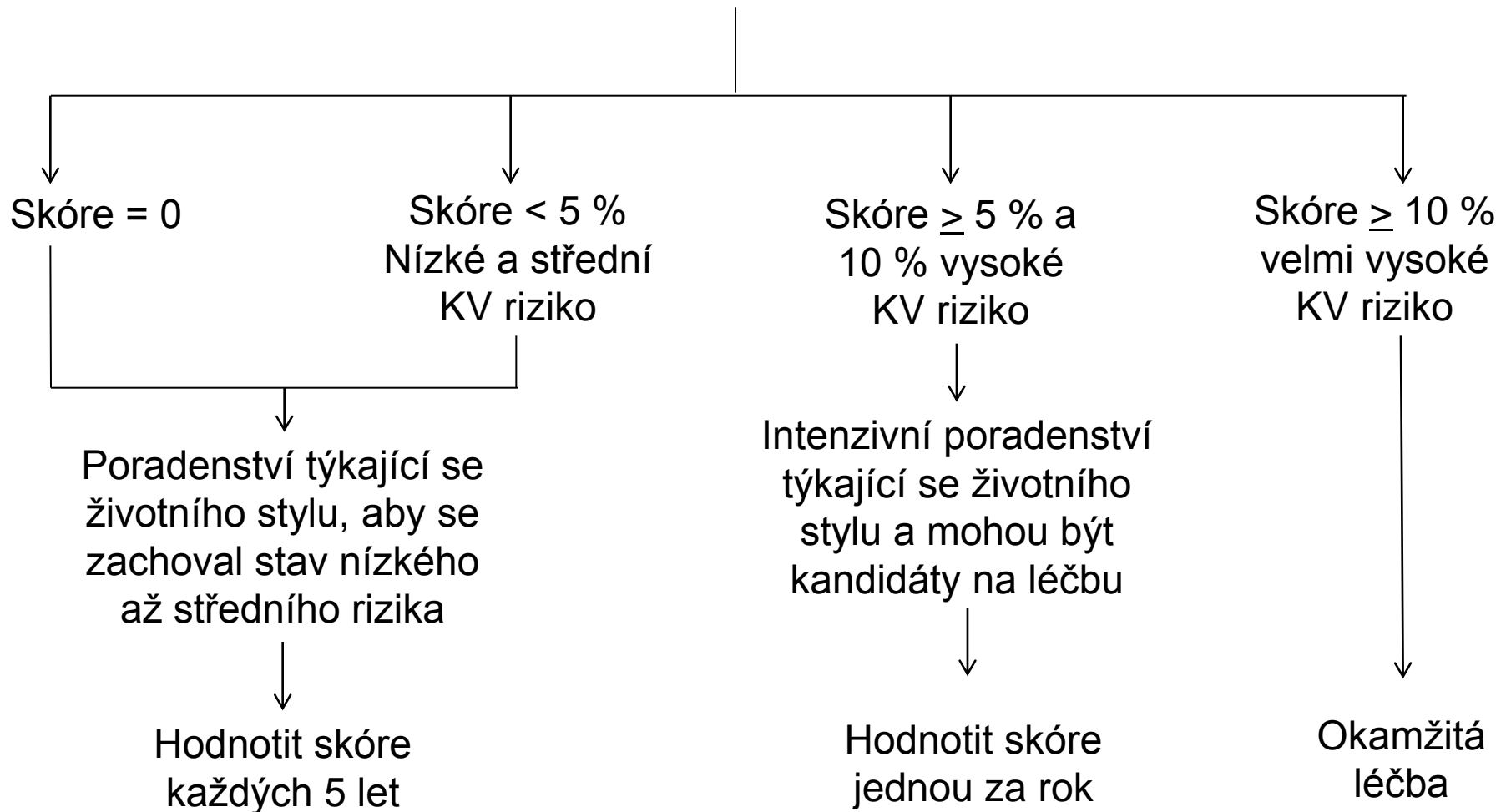
R Agca,<sup>1</sup> S C Heslinga,<sup>1</sup> S Rollefstad,<sup>2</sup> M Heslinga,<sup>1</sup> I B McInnes,<sup>3</sup> M J L Peters,<sup>4</sup> T K Kvien,<sup>5</sup> M Dougados,<sup>6</sup> H Radner,<sup>7</sup> F Atzeni,<sup>8</sup> J Primdahl,<sup>9,10,11</sup> A Södergren,<sup>12</sup> S Wallberg Jonsson,<sup>12</sup> J van Rompay,<sup>13</sup> C Zabalán,<sup>14</sup> T R Pedersen,<sup>15</sup> L Jacobsson,<sup>16,17</sup> K de Vlam,<sup>18</sup> M A Gonzalez-Gay,<sup>19</sup> A G Semb,<sup>20</sup> G D Kitis,<sup>21</sup> Y M Smulders,<sup>4</sup> Z Szekanecz,<sup>22</sup> N Sattar,<sup>23</sup> D P M Symmons,<sup>24</sup> M T Nurmohamed<sup>25</sup>

# Praktický návod k monitorování KV rizika u RA pro revmatology

## Pacienti s RA při prvním hodnocení

Hodnocení KV rizika

- Skóre hodnocení násobte 1,5x



## Závěr

- Pacienti se SRO mají zvýšené riziko KV morbidity / mortality, které je úzce propojené se zánětem.
- I přes pokroky v terapii zánětu zůstává otázka zvýšeného KV rizika u nich nedořešena.
- Současné poznatky a doporučení navrhují časný a pravidelný screening a intenzivní léčbu tradičních rizikových faktorů a účinnou/agresivní kontrolu zánětu.
- Bude potřebné objasnit mechanismy aterogeneze specifické pro tato onemocnění a odhalit důvody progresu ATS při nízké aktivitě onemocnění.
- Cílem by měla být časná identifikace rizikových pacientů a zahájení léčby zlepšující kloubní postižení a minimalizující kardiovaskulární postižení.