

Erhöhung des kardiovaskulären Risikoprofils bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen – eine wichtige Komorbidität



Priv. Doz. Dr. Johannes Grisar

Chronisch entzündliche, rheumatische Erkrankungen führen bei vielen Betroffenen längerfristig zu einer deutlichen Verminderung der Lebensqualität und zu Immobilität. Das Spektrum dieser Erkrankungen ist breit und reicht von der nicht entzündlichen Osteoarthritis über die seronegativen Spondylarthropathien und die chronische Polyarthrit (cP) zu den Kollagenosen, wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) bis hin zu den diversen Vaskulitiden.

Die Kollagenosen selbst wiederum sind, sowohl was ihren Schweregrad als auch ihren Organbefall betrifft, eine inhomogene Gruppe. So kann z.B. der SLE wie auch die systemische Sklerose einen relativ harmlosen undulierenden Verlauf haben, seltener aber auch mit akuten und lebensbedrohlichen Komplikationen behaftet sein.

Trotz oder gerade wegen der deutlichen Verbesserung der Therapieoptionen wurde es in den letzten Jahren immer evidenter, dass die meisten entzündlich rheumatischen Erkrankungen mit einem deutlichen und teilweise massiv erhöhten kardiovaskulären Risiko behaftet sind. Die möglichen Ursachen, Folgen und potentiellen therapeutischen Angriffspunkte sollen im Weiteren diskutiert werden.

Erhöhung des kardiovaskulären Risikos

Die mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko assoziierte Erkrankung des rheumatischen Formenkreises ist der SLE, der mit einem bis zu 50-fach erhöhten Risiko, einen Myokardinfarkt zu

erleiden, assoziiert ist. Auch die Inzidenz einer subklinischen, nur mittels Sonographie und Intima-Media-Dicke zu erfassenden Atherosklerose in der Arteria carotis ist ungefähr um das 2,5-fache erhöht. Trotzdem versagen die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und andere wenn es darum geht, dieses Risiko zu evaluieren, weshalb andere pathogenetische Faktoren, die bereits teilweise oben erwähnt wurden, angenommen werden.

Selten, dafür aber um so gefürchteter, ist die 1924 erstmals beschriebene Endokarditis Libman-Sacks, die zu nichtinfektiösen, verrukösen Läsionen der Mitralklappen- und/oder der Aortenklappen führt und gelegentlich auch mit einer Perikarditis oder Pleuritis vergesellschaftet sein kann.

Die cP ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung der westlichen Welt und hat eine Prävalenz von 0,5–1% und ist damit wesentlich häufiger als der SLE. Auch sie ist, wie in vielen Studien gezeigt wurde, mit einer stark erhöhten kardiovaskulären Komorbidität und Mortalität assoziiert. Diese scheinen umso höher zu sein, je höher auch die Krankheitsaktivität der cP ist. Andere Arbeiten wiederum ergaben, dass die cP selbst fast wie ein eigener kardiovaskulärer Risikofaktor anzusehen ist, und die Lebenserwartung um bis zu zwölf Jahre verkürzt sein kann. Diese Akkumulation negativer prognostischer Parameter (Inflammation, Funktionsverlust, Erhöhung des kardiovaskulären Risikos) unterstreicht abermals die Notwendigkeit, diese Erkrankung früh und aggressiv zu behandeln.

Einer der Faktoren ist natürlich die im Rahmen der cP – vor allem wenn sie insuffizient behandelt wird – entstehende Immobilität, die ihrerseits wiederum die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht. Ähnlich wie für den SLE gilt auch für die cP, dass die geläufigen kardiovaskulären Risikofaktoren sich nicht als vollständige Prädiktoren eignen. In den letzten Jahren erschienen Arbeiten, die zeigten, dass die so genannten endothelialen Vorläuferzellen (aus dem Knochenmark stammende Zellen der hämatopoietischen Linie, welche die Eigenschaft besitzen, in verschiedenen Geweben neue Gefäße [Vaskulogenese] auszubilden), im peripheren Blut von cP-Patienten verringert sind. Dafür akkumulieren die endothelialen Vorläuferzellen in der entzündeten Synovia, wo ein durch die Entzündung und die Hypoxie bedingter erhöhter Bedarf an neuen Gefäßen besteht. Durch diese Reduktion der peripheren endothelialen Vorläuferzellen stehen sie wahrscheinlich für andere Organe, wie z.B. dem Herz oder dem Gehirn, nur vermindert zur Verfügung, was eine weitere Ursache für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei der cP sein könnte. Durch eine Therapie mit den Tumor-Nekrose-Faktor blockierenden Substanzen (sog. TNF-Blocker) oder mit Glukokortikoiden können die Entzündungsaktivität und die Synovitis verringert werden, aber auch die Anzahl der im peripheren Blut zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen wieder auf normale Spiegel im Bereich von Gesunden angehoben werden.

Die systemische Sklerose (oder auch Sklerodermie) ist eine Erkrankung, die vor allem durch die überschießende

Kollagenproduktion zur Fibrose der betroffenen Organe führt, gekennzeichnet ist. Gefürchtet sind vor allem die renale Mitbeteiligung mit hypertensiven Krisen, welche häufig nur mit hoch dosierten ACE-Hemmern beherrschbar ist, sowie die pulmonale Hypertension. Weiters ist aber auch bekannt, dass das Herz selbst in einer Vielzahl von Fällen mitbeteiligt ist, was zu Kardiomyopathie, chronischer Perikarditis, Rhythmusstörungen und Klappenanomalien führen kann.

Auch die meisten der Vaskulitiden sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko behaftet. Allerdings stehen hier mehr die unmittelbaren Auswirkungen auf die mittel- und großkalibrigen Gefäße und nicht so sehr die entzündungstriggerten Mechanismen im Vordergrund. So können ZNS-Vaskulitiden – egal ob primärer oder sekundärer Genese – zu Insulten führen. Die Arteriitis temporalis Horton kann bei Affektion der den Nervus opticus versorgenden Gefäße zu akuter Erblindung führen, der bei Kindern auftretende Morbus Kawasaki bei Befall der Koronararterien zu gefährlichen Aneurysmen und Infarkten.

Die Panarteriitis nodosa hingegen kann viele Organsysteme betreffen und sich z.B. als vaskuläre Nephropathie oder intestinale Vaskulopathie präsentieren.

Bei der Takayasu-Arteriitis wiederum kommt es meist zu einem direkten Befall der Aorta und/oder der aus der Aorta abzweigenden Arterien, was zu Insulten, Aneurysmen und bis zum Myokardinfarkt führen kann.

Systemische Inflammation als Atherosklerosetrigger

Durch eine Reihe von sowohl grundlagenwissenschaftlichen wie auch klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die systemische Inflammation, die ja ein Hauptmerkmal der entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist, die Bildung von atherosklerotischen Plaques und in weiterer Folge die Atherosklerose triggert und anheizt. Durch die Hinaufregulation der proinflammatorischen Zytokine, wie z.B. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin 1 (IL1) im Rahmen der Entzündungsreaktion, werden die für die Adhäsion von Leukozyten wichtigen Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 hinaufreguliert. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Leukozy-

tenmigration durch die Endothelzellschicht in die Intima.

Auch wird durch die Inflammation der Transport von Low-density-Lipoproteinen (LDL) in die Gefäßwand erleichtert, welche dann oxidiert und schlussendlich phagozytiert werden. Dies fördert die Schaumzellbildung, beschleunigt die Atherosklerose, die ihrerseits wieder zu Stenose des Lumens und in weiterer Folge zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse führt.

Immunologie und Atherosklerose

Die sogenannte Kostimulation ist ein essentieller Vorgang bei der Immunantwort und der Aktivierung von T-Zellen. Es kommt dabei zu einer Expression von CD28 auf den T-Zellen, das mit anderen Rezeptoren auf den Antigen präsentierenden Zellen interagiert. Hierdurch wird eine Abwehrreaktion, die bei vielen Autoimmunerkrankungen fehlgeleitet ist, begünstigt.

Bei chronisch entzündlichen Zuständen kann es zu einer Verminderung des kostimulatorischen Moleküls CD28 auf T-Zellen kommen. Sowohl bei der cP als auch bei Patienten mit instabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) konnte eine Erhöhung dieser CD4-positiven/CD28-negativen T-Zellen festgestellt werden. Dieses T-Zell-Subset produziert Interferon γ , welches wiederum Makrophagen aktiviert. Weiters wurden CD4-positive/CD28-negative T-Zellen auch in koronaren Plaques nachgewiesen und korrelieren bei der cP mit der Intima-Media-Dicke und der sogenannten Flow-mediated-Dilatation, beides Parameter der endothelialen Dysfunktion.

Unter einer suffizienten Therapie mit TNF-Blockern, die sowohl die Krankheitsaktivität als auch das kardiovaskuläre Risiko bei der cP reduzieren, konnte auch eine Depletion dieser CD4-positiven/CD28-negativen T-Zell-Subpopulation beobachtet werden.

Somit besteht also auch ein direkter Zusammenhang zwischen immunologischen Vorgängen bei der cP und der veränderten Gefäßsituation.

Glukokortikoide als Promotor der Atherosklerose?

Der Einsatz von Glukokortikoiden ist in der Therapie der entzündlich rheuma-

tischen Erkrankungen häufig unumgänglich, weil sie im Gegensatz zu vielen anderen Basistherapeutika zu einer raschen Entzündungshemmung führen und nicht Wochen bis Monate benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten. Außerdem werden sie auch als Dauertherapie häufig in niedriger Dosierung und teilweise über viele Jahre von den Patienten zusätzlich zu einer Basistherapie eingenommen. Glukokortikoide weisen neben ihrer gefürchteten und hinlänglich bekannten Nebenwirkungen, wie der Entwicklung von Diabetes mellitus, Glaukom und Osteoporose, auch eine Reihe von Effekten auf den Lipidstoffwechsel und damit indirekt auf die Atheroskleroseentstehung auf:

Glukokortikoide verändern das Lipidprofil zu Ungunsten, indem sie zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und einer Verminderung des High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterins führt. Eine Hyperlipidämie mit einem erhöhten LDL-Anteil wird wiederum den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zugeordnet. An dieser Stelle muss allerdings angemerkt werden, dass die oben erwähnten positiven Aspekte der Entzündungshemmung durch Steroide natürlich auch zum Tragen kommen und dadurch andererseits die Atheroskleroseentstehung wieder gebremst wird. Nach dem derzeitigen Stand dürfte das glukokortikoidassoziierte Atheroskleroserisiko großteils von der Entität der Erkrankung sowie vor allem auch von der Dosis und der Einnahmedauer abhängig sein.

Ein weiterer Effekt der Glukokortikoide ist die negative Beeinflussung des Blutzuckerspiegels, die einerseits durch eine verminderte Insulinsekretion der β -Zellen und andererseits durch eine erhöhte Insulinresistenz bedingt ist. Da, wie bereits erwähnt, häufig eine längere Glukokortikoidgabe notwendig ist, können natürlich auch die langfristigen Folgen einer Hyperglykämie bzw. eines Diabetes mellitus, die eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zur Folge haben, zum Tragen kommen.

Therapeutische Strategien

Aufgrund des Wissens um die teilweise beträchtliche kardiovaskuläre Komorbidität bei den entzündlich rheumatischen Erkrankungen, stellt sich natürlich die Frage, wie man diese mög-

lichst minimieren könnte. Für die meisten der oben genannten Erkrankungen gilt, dass je effizienter sie behandelt werden bzw. je niedriger die Krankheits- und Entzündungsaktivität gehalten werden kann, desto geringer ist auch das kardiovaskuläre Risiko. Allerdings gibt es Kofaktoren, die man bei der Behandlung dieser Erkrankungen mit ins Kalkül ziehen sollte. Viele der Patienten weisen, bedingt durch Glukokortikoidgabe, Immunsuppressiva, Immobilität und andere Faktoren, ein ungünstiges Lipidprofil auf, welches medikamentös, z.B. durch den Einsatz von Statinen, modifiziert werden sollte. Glukokortikoide führen aber andererseits zu einer Hyperglykämie, die ihrerseits wiederum das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Umso wichtiger ist es daher, bei jenen Patienten, die Steroide einnehmen, den Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Den Statinen und anderen lipidmodifizierenden Substanzen kommt außerdem eine wichtige Bedeutung bei der

Begleittherapie der entzündlich rheumatischen Erkrankungen zu. Für Statine konnte bei der cP gezeigt werden, dass neben der Senkung des LDL-Cholesterinspiegels auch die endotheliale Dysfunktion deutlich verbessert wird. Weiters haben mehrere Studien gezeigt, dass auch die Inflammation bei der cP durch die Gabe von Statinen verbessert werden kann.

Zusammenfassung

Entzündlich rheumatische Erkrankungen sind mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Komorbidität assoziiert, was auch zu einer diagnostischen und therapeutischen Konsequenz führen sollte. Neben der Reduktion der Krankheitsaktivität ist auch den kardiovaskulären Risikofaktoren hohe Aufmerksamkeit zu schenken. Um das krankheitsassoziierte erhöhte kardiovaskuläre Risiko zu senken, sollten arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperglykämie, die auch teilweise iatrogen bedingt sein können, konservativ

oder medikamentös, jedenfalls aber restriktiv behandelt werden.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage gilt für entzündlich rheumatische Erkrankungen: Je effizienter die Behandlung, desto geringer ist das kardiovaskuläre Risiko.

Literatur beim Verfasser

*Priv. Doz. Dr. Johannes Grisar
Klinische Abteilung für
Rheumatologie
Universitätsklinik für
Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
johannes.grisar@meduniwien.ac.at*