

Solveig Wällberg Jonsson, docent, överläkare (solveig.wallberg.jonsson@medicin.umu.se)

Solbritt Rantapää Dahlqvist, professor, överläkare; båda vid reumatologkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Reumatoid artrit – möjlig riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom

II Ökad dödlighet i kardiovaskulär sjukdom vid reumatoid artrit (RA) har rapporterats i ett flertal epidemiologiska arbeten [1-7] med standardiserade mortalitetsrater (SMR) på upp till 2,4. En samhällsbaserad studie från Finland [5] beskriver den största ökningen bland kvinnor i åldern 15–49 år med SMR 3,64. Till skillnad från vad som hävdats gällande mortalitet över huvud taget föreligger, enligt en del författare, överdödlighet i kardiovaskulär sjukdom även tidigt i sjukdomsförloppet [8], medan andra rapporterar ökad dödlighet endast vid längre sjukdomsduration [9]. Flera studier har även visat på ökad dödlighet specifikt i ischemisk hjärtsjukdom [2, 5-6], medan rapporter om cerebrovaskulär sjukdom är mer motsägelsefulla. I en retrospektiv studie från Västerbotten omfattande alla 606 patienter med RA som var registrerade vid reumatologkliniken vid Norrlands Universitetssjukhus år 1979 fann vi signifikant ökad total dödlighet hos RA-patienter jämfört med normalbefolkningen, såväl män som kvinnor [6]. Vid analys av underliggande dödsorsaker fann vi att SMR för kardiovaskulär sjukdom var 1,46 och specifikt för ischemisk hjärtsjukdom 1,5 – båda signifikant ökade. Däremot fann vi ingen signifikant ökning av cerebrovaskulära sjukdomar jämfört med normalbefolkningen.

Flera studier stöder iakttagelsen

Även om ökad förekomst av koronarsjukdom vid RA rapporterades redan för 40 år sedan [10] har studier av kardiovaskulär sjuklighet hos patienter med RA varit sparsamma. Intresset har dock ökat påtagligt under de senaste åren.

En nyligen publicerad epidemiologisk studie [11] ger stöd för ökat insjuknande i kardiovaskulär händelse (myokardinfarkt, stroke, hjärtkirurgi), med en relativ risk på 2,8 jämfört med normalbefolkningen efter korrektion för etablerade kardiovaskulära riskfaktorer. Författarna drar slutsatsen att andra riskfaktorer måste finnas vid RA. Ytterligare två epidemiologiska studier, publicerade 2003, har visat på ökad kardiovaskulär morbiditet hos RA-patienter jämfört med hos normalbefolkningen [9] och en artrospopulation [12]. Inte heller i dessa studier var de etablerade riskfaktorerna framträdande. Ett par studier har givit hållpunkter för ökad förekomst av tyst ischemisk hjärtsjukdom vid RA [13, 14]. Med hjälp av fysiologiska metoder (EKG, SPECT) och Roses formulär kunde en engelsk grupp nyligen visa på dubblad sjuklighet i ischemisk hjärtsjukdom vid RA jämfört med vid artros [15]. Patienter med RA insjuknade också ett decennium tidigare och hade oftare kliniskt tysta infarkter, och RA per se föreslogs vara en oberoende kardiovaskulär riskfaktor jämförbar med diabetes mellitus!

Accelererad aterosklerosutveckling har i flera publikatio-

Sammanfattat



Ökad dödlighet i kardiovaskulär sjukdom har beskrivits hos patienter med reumatoid artrit (RA).

Samlade data ger även stöd för accelererad aterosklerosutveckling vid RA.

Etablerade kardiovaskulära riskfaktorer är inte särskilt framträdande vid RA.

Visst stöd finns för att ökad förekomst av hypertoni och dyslipidemi, med sänkta nivåer av både LDL- och HDL-kolesterol, kan vara av betydelse för utvecklingen av kardiovaskulär sjukdom vid RA.

Framför allt förefaller den inflammatoriska aktiviteten vara en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom, antingen per se eller via patogenetiska mekanismer som endotelial aktivering, metabola processer och hemostassystemet.

Stöd finns även för att en dämpning av sjukdomsaktiviteten kan ha gynnsam effekt på utvecklingen av kardiovaskulär sjukdom vid RA.

ner antagits vara förklaring till denna ökade risk för kardiovaskulär sjukdom. Vid RA skulle dock andra mekanismer än ateroskleros, som vaskulit i klinisk eller subklinisk form och rubbningar i hemostasen, kunna vara tänkbara källor till utveckling av hjärt-kärlsjukdom.

Snabbare aterosklerosutveckling konstaterad

För att närmare klargöra om ökad aterosklerosutveckling verkligen föreligger vid RA genomförde vi ultraljudsundersökning av a carotis communis och a femoralis samt ekokardiografi hos RA-patienter med medellång sjukdomsduration (19–24 år) samt hos ålders- och könsmatchade kontroller [16]. Vi kunde visa på signifikant ökad intima-mediatjocklek i a carotis communis och ett större antal aterosklerotiska plack i a carotis communis och a femoralis hos RA-patienterna. Vi fann även signifikant ökad förekomst av aortaklaffskleros jämfört med hos kontrollgruppen. Fynden avseende

ANNONS

intima–mediatjocklek har senare verifierats av andra grupper [17-19].

Komplicerat samband mellan lipider och RA

Flera studier har tidigare visat sänkta lipidnivåer i blodet hos RA-patienter, med omvänt samband gentemot akuta fasproteiner, dvs lipidnivåerna sjunker vid aktiv inflammation [20-22]. Detta gäller framför allt total- och LDL-kolesterol men även HDL-kolesterol och möjligen också apolipoprotein A1 [22]. Ett kanske något oväntat fynd var det därför när vi fann en positiv association mellan såväl intima–mediatjockleken som förekomsten av aterosklerotiska plack och flera lipidvariabler [16]. Det förefaller alltså som om lipiderna – trots relativt låga nivåer vid inflammatoriskt aktiv RA – kan vara riskabla från aterosklerotisk synpunkt för en aktiverad och tidigt åldrad kärlbädd.

Sambandet mellan lipider och RA förefaller dock vara komplicerat. Sänkt nivå av särskilt HDL-kolesterol har i ett par färskva abstrakt föreslagits vara av särskilt skadlig betydelse för aterogenesen vid RA [23]. I en ny, ännu inte publicerad studie kunde vi inte visa på HDL som mer framträdande än andra lipoproteiner. Nivåerna av kolesterol, framför allt av LDL, var däremot associerade med grad av intima–mediatjocklek [24].

Beträffande det starkt aterogena lipoprotein(a) var vi först med att visa på ökad nivå vid RA [20], och hos patienter med höga nivåer tycks det även finnas en positiv korrelation med akut fasreaktion [20, 25-26].

Etablerade riskfaktorer inte särskilt framträdande

Rapporter om etablerade kardiovaskulära riskfaktorer vid RA är även i övrigt delvis motsägelsefulla. Ökad förekomst av hypertoni bland patienter med RA har beskrivits i vissa studier [11, 14, 26, 27] men inte i andra [9, 28]. Förekomst av diabetes förefaller inte ökad vid RA [9, 11, 29], och fasteblodsocker respektive HbA_{1c} har rapporterats normala, men en förändrad glukosmetabolism i riktning mot insulinresistens har beskrivits hos patienter med aktiv inflammation [30, 31]. Intressant i detta sammanhang är att flera komponenter relaterade till det metabola syndromet hos normalpopulationen har beskrivits ha samband med C-reaktivt protein (CRP) [32] och med tumörnekrosfaktor α (TNF α) [33], som båda har central betydelse i den inflammatoriska reaktionen vid RA.

Rapporter om rökningens frekvens är motsägelsefulla. Rökare förefaller dock ha större risk att insjukna i RA-sjukdomen per se [34], och en relation mellan rökningens kvantitet och RA-utveckling har beskrivits [35-36]. Det är troligt, men ännu inte klarlagt, att rökning har betydelse även för hjärt-kärlsjukligheten vid RA. Kroppsmasseindex (BMI) rapporteras vanligen lägre hos RA-patienter eller jämförbar med den hos kontroller [12, 15]. Homocysteinnivån är högre hos patienter med RA än hos normalbefolkningen [37-39] och förefaller ha relation till sjukdomsaktiviteten [38, 39]. Sammantaget är dock flertalet etablerade riskfaktorer inte särskilt framträdande hos patienter med RA.

Subklinisk vaskulit vanlig vid RA

Insjuknande i hjärtinfarkt på basen av kliniskt konstaterad vaskulit är ovanligt [40]. Förekomst av subklinisk vaskulit är dock utbredd vid RA [41]. Endotelial dysfunktion har därför förts fram som tänkbar källa till aterosklerosutvecklingen vid RA [42]. I en studie från Lund rapporterades högre kardiovaskulär komorbiditet och död i hjärtsjukdom hos RA-patienter med vaskulit än hos patienter utan vaskulit [43]. Nyligen rapporterades även att förekomst av allvarlig extraartikulär sjukdom vid RA ger upphov till fler fall av kardiovas-

kulär död än förväntat [44]. Vi fann implikationer för endotelialt engagemang vid RA i tidigare studier, där vi kunde visa på nivåförändringar av flera endotelproducerade hemostasfaktorer pekande mot en närmast hypofibrinolytisk profil vid aktiv sjukdom [45, 46]. Dessa fynd har senare verifierats av andra [14, 47].

Patienter med extraartikulär sjukdom hade i en prospektiv uppföljning efter åtta år även flera tromboemboliska händelser [46]. I senare studier har vi funnit förhöjda nivåer av adhesionsmolekyler, soluble intracellulär adhesion molecule-1 (sICAM-1) och sE-selektin, även vid lågaktiv sjukdom [38]. E-Selektin produceras unikt i endotelceller [48]. Soluble ICAM-1 har hos normalbefolkningen visats kunna predicera kardiovaskulär död [49] och har föreslagits vara markör för vaskulit vid RA [50]. Nyligen har studier av endotelial dysfunktion medelst pulsvågsanalys och flödesmedierad dilatation visat förhöjda pulstryck och försämrad elasticitet i kärlträdet hos patienter med RA [51, 52].

Inflammation potentiell riskfaktor

För att utvärdera andra variabler av potentiell betydelse för utveckling av kardiovaskulär sjukdom vid RA genomförde vi 1996 vid reumatologkliniken i Umeå en retrospektiv studie av en inceptionskohort omfattande alla 211 patienter som insjuknat i RA åren 1974–1978 [53]. Kardiovaskulär sjuklighet registrerades som första kardiovaskulära händelse (myokardinfarkt, stroke, djup ventrombos/lungemboli) efter debut av RA.

De potentiella predicerande faktorer som registrerades i journalstudierna var kliniska och laboriemässiga markörer för sjukdomsaktivitet vid sjukdomens debut respektive under förloppet, etablerade kardiovaskulära riskfaktorer (hypertoni, diabetes, rökning), farmakologisk behandling (steroider, s k sjukdomsmodifierande farmaka, DMARD), komplikationer till grundsjukdomen samt komorbiditet.

Av de traditionella riskfaktorerna utföll endast hypertoni som förklaring till kardiovaskulär händelse. I stället utföll flera mått på sjukdomsaktivitet. Förhöjd haptoglobinnivå vid sjukdomsdebut och förhöjd SR, både tidigt i sjukdomen och under förloppet, samt tidiga röntgendestruktioner ökade risken för kardiovaskulär händelse. I multipel Cox regressionsanalys kvarstod manligt kön, hög ålder vid sjukdomsdebut och steroidbehandling tidigt i förloppet. Hög haptoglobinnivå vid sjukdomsdebuten ökade i samma modell risken för kardiovaskulär händelse på en statistisk nivå som låg nära signifikans.

Effekten av behandling med kortikosteroider förefaller komplex. I vår studie kunde vi inte visa att omfattande steroidbehandling (>1 år) skulle öka risken för kardiovaskulär sjukdom men däremot tidig behandling, möjligen som markör för en patientgrupp med högre sjukdomsaktivitet. I en regressionsmodell omfattande enbart de patienter som insjuknade i infarkt föreföll steroidbehandling snarast förskjuta insjuknandet. Detta skulle kunna vara ett uttryck för att nettoeffekten av den potentiellt skadliga inflammationen och behandling med steroider som sänker sjukdomsaktiviteten faktiskt är positiv!

Aterogenesen betraktas alltmer som en inflammatorisk process [54]. Flera paralleller finns mellan sjukdomsprocessen i leden vid RA och det aterosklerotiska placket [55]. I den reumatoida inflammationen spelar TNF α en central roll. TNF α återfinns även i det aterosklerotiska placket och uttrycks där på såväl aktiverade makrofager som T-lymfocyter och glatta muskelceller och förefaller ha betydelse för flera steg i den aterosklerotiska processen [56]. I kliniska studier har man kunnat visa på förhöjd TNF α -nivå i blod hos unga infarktpatienter [57], och hos friska män fann man en associ-

ation mellan TNF α -nivå och grad av ateroskleros – båda faktorer av betydelse för den aterosklerotiska processen [33]. Möjligen kan man alltså här finna en koppling mellan den inflammatoriska aktiviteten vid RA och accelererad ateroskleros. Visst stöd för att anti-TNF α -behandling faktiskt skulle ha en gynnsam effekt på en kardiovaskulär händelse har också nyligen presenterats i abstraktform [58].

Farmakas roll i utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom vid RA

Behandling med kortikosteroider har ansetts vara en självklar orsak till utveckling av kardiovaskulär sjukdom. Faktum är dock att knappast några studier på området har kunnat visa på en ogynnsam inverkan av kortisonbehandling på hjärt-kärlsjukdom vid RA. Man fann heller ingen association mellan steroidbehandling och intima-mediatjocklek i någon av tidigare refererade artiklar [16-19]. Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) orsakar kliniskt signifikant blodtrycksökning hos befolkningen i allmänhet [59], och det allmänna bruket av NSAID vid RA har föreslagits vara en orsak till hypertoni hos patientgruppen. Naproxen har å andra sidan rapporterats minska antalet vaskulära händelser vid RA [60].

En del COX-2-hämmare har återkommande visats påverka utvecklingen av hjärt-kärlhändelser. Nyligen drogs rofecoxib in från marknaden av företaget på grund av ökad risk för hjärt-kärlsjukdom jämfört med placebo [61].

Beträffande behandling med s k sjukdomsmodifierande farmaka, DMARD, rapporterade en studie från Holland – något överraskande – ökad dödlighet hos metotrexatbehandlade RA-patienter med känd kardiovaskulär sjukdom [62]. Nyare studier har i stället visat på förbättrad överlevnad generell och i kardiovaskulär sjukdom särskilt [63]. Diskrepansen kan möjligen bero på att man i den holländska studien inte tagit hänsyn till den inflammatoriska aktiviteten och att metotrexatbehandling då snarare blir en markör för sjukdomens svårighetsgrad än för preparatet i sig.

Vi har i tidigare studier funnit stöd för protektiva effekter av DMARD-behandling över huvud taget [53] och av anti-malariamedel [64] på insjuknande i kardiovaskulär sjukdom, mätt som kardiovaskulär händelse. Behandling med metotrexat föreföll kunna påverka utvecklingen av ateroskleros, mätt som intima-mediatjocklek, i gynnsam riktning [24]. Anti-TNF α -behandlingens potentiellt gynnsamma effekt på kardiovaskulär sjukdom har berörts ovan. Statiner har, förutom gynnsam effekt på lipidnivåerna, antiinflammatoriska och immunmodulerande effekter [65]. Det återstår dock att utvärdera deras plats i behandlingen av RA.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-53.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
- Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomäki H. Cardiovascular mortality in females with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065-7.
- Wällberg-Jonsson S, Öhman ML, Rantapää-Dahlqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JA, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
- Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
- McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:640-4.

- Banks M, Flint J, Bacon PA, Kitas GD. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischemic heart disease [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000;43:S385.
- Wällberg Jonsson S, Lundström E, Backman C, Karp K, Rantapää-Dahlqvist S. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium-term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2597-602.
- Rantapää Dahlqvist S, Wällberg Jonsson S, Dahlén G. Lipoprotein(a), lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:36-8.
- Svenson KG, Lithell H, Hällgren R, Selinus I, Vessby R. Altered serum lipoproteins and enhanced elimination in patients with rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. *Arch Int Med* 1987;147:1912-6.
- Silman AJ, Newman I, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732-5.
- Yxfeldt A, Wällberg Jonsson S, Hultdin J, Rantapää Dahlqvist S. Homocysteine in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammation and B-vitamin treatment. *Scand J Rheum* 2003;32:205-10.
- Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Toung SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2002;1:338-47.
- Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatol* 1999;38:668-74.
- Wällberg-Jonsson S, Cederfeldt M, Rantapää-Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis – an eight year follow-up study. *J Rheumatol* 2000;27:71-5.
- Van Doornum S, McGoll G, Best J, Jenkins A. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003;48:72-80.
- Wällberg Jonsson S, Johansson H, Öhman ML, Rantapää Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2562-71.
- Skog T. Regulation of TNF α . Implications for health and disease [thesis]. Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet, Karolinska sjukhuset; 2003.
- Choi HK, Hermán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

An increased mortality due to cardiovascular disease (CVD) has been demonstrated in rheumatoid arthritis (RA). Data also implicate an accelerated atherosclerotic process in RA. Established cardiovascular risk factors are not prominent, but there is some support for an increased prevalence of hypertension and of dyslipidemia, with decreased levels of LDL- as well as HDL-cholesterol in RA. The inflammatory activity seems to be an important predictor of CVD, per se or by mechanisms like endothelial activation, metabolic processes and the hemostatic system. Dampening of the inflammatory activity seems to have a favorable impact on the progression of CVD in RA.

Solveig Wällberg Jonsson, Solbritt Rantapää Dahlqvist

Correspondence: Solveig Wällberg Jonsson, Reumatologkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, SE-901 85 Umeå, Sweden
 (solveig.wallberg.jonsson@medicin.umu.se)