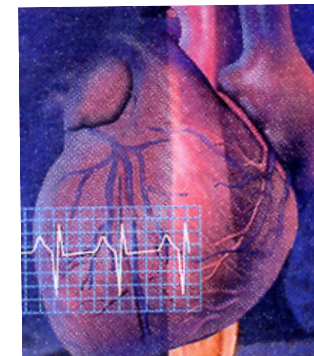
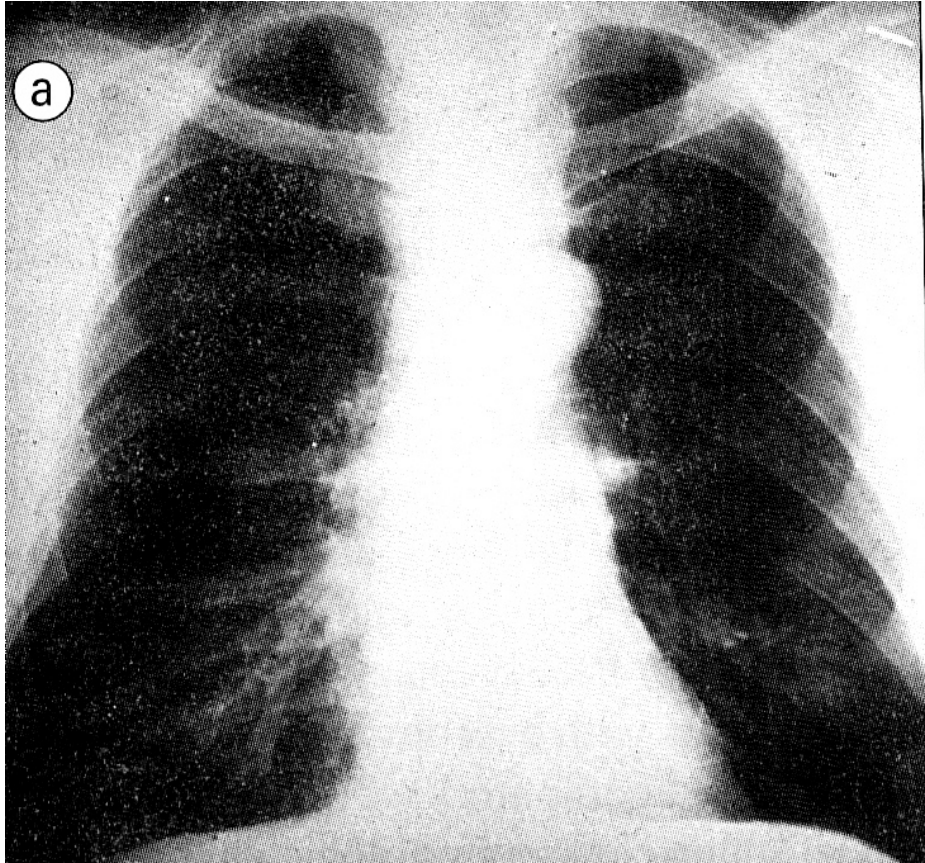


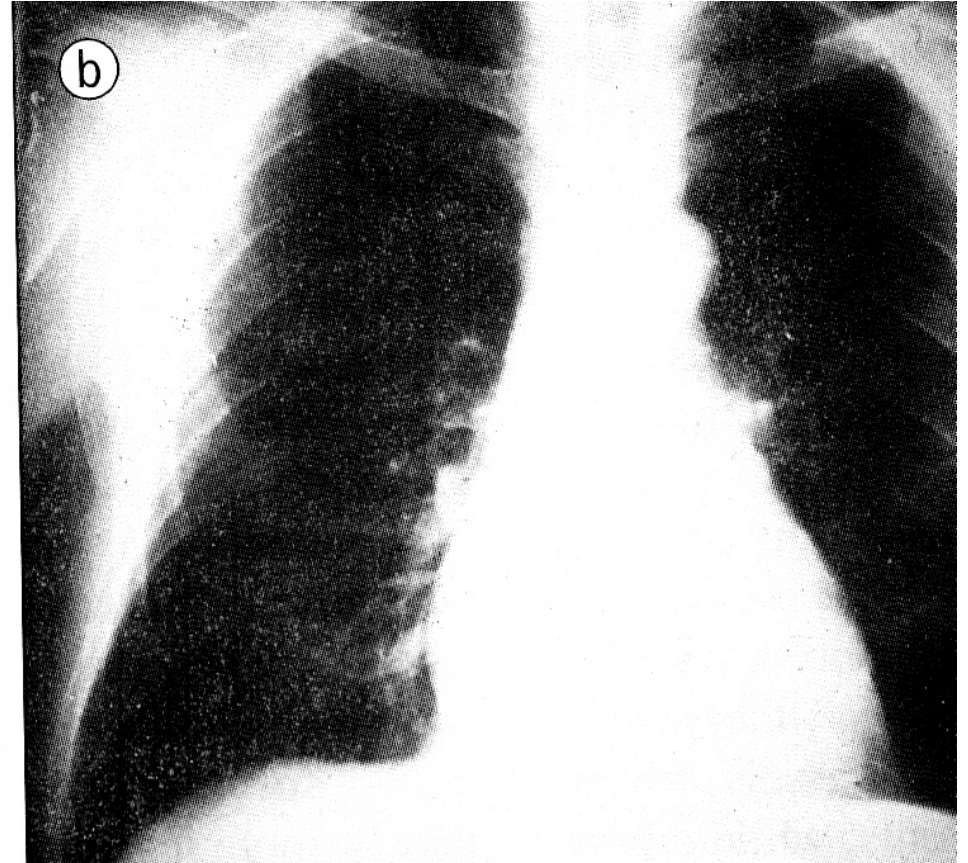
SLE und kardiovaskuläres Risiko

Prof.Dr.Klaus Krüger





a) normal



b) Herzbeutelerguß im Schub

Direkte Herzbeteiligung bei SLE

1) Herzbeutelentzündung*

-> 20 – 30 % klinisch manifest

-> über 60 % in Autopsien

2) Herzmuskelentzündung

3) Herzklappenentzündung (Libman-Sacks- Endokarditis)

-> 15 – 60 % in Autopsien

*** Teil der Serositis zusammen mit Rippenfellentzündung, Bauchfellentzündung**

Indirekte kardiovaskuläre Beteiligung bei SLE

- 1) **Nierenbeteiligung -> Hypertonie -> Linksherzbelastung**
- 2) **Lungenbeteiligung -> pulmonale Hypertonie
-> Rechtsherzbelastung**
- 3) **Antiphospholipidsyndrom -> Thrombose
-> Lungenembolie (-> Rhythmusstörungen)**
- 4) **Medikamente mit kardiovaskulären Nebenwirkungen
(Corticoide, NSAR)**

Indirekte kardiovaskuläre Beteiligung bei SLE

- 1) Nierenbeteiligung -> Hypertonie -> Linksherzbelastung
- 2) Lungenbeteiligung -> pulmonale Hypertonie
-> Rechtsherzbelastung
- 3) Antiphospholipidsyndrom -> Thrombose
-> Lungenembolie (-> Rhythmusstörungen)
- 4) Medikamente mit kardiovaskulären Nebenwirkungen
(Corticoide, NSAR)

Kardiovaskuläre Risiken bei Antiphospholipidsyndrom

- 1) Venöse Thrombosen (+ ggf. Lungenembolie)**
- 2) Arterielle Thrombosen (Schlaganfall, Herzinfarkt u.a.)**
- 3) Herzklappenbefall**

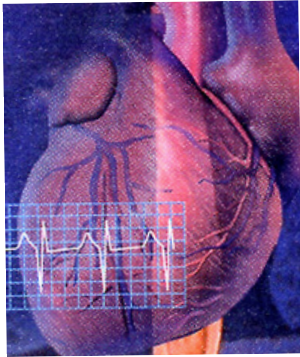
Antiphospholipidsyndrom – wie erkennen ?

Wegweisende Laborbefunde:

- 1) Lupus – Antikoagulans
- 2) Anti-Cardiolipin – AK
- 3) AK gegen Beta-2-Glykoprotein I

jeweils bei zwei Gelegenheiten im Abstand von 12 Wochen bestimmt !

Cave: Mit Labor allein keine Diagnose-Stellung !



Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beachten !

CV-Risiko von RA und SLE im Vergleich zur Normalbevölkerung (RR = relatives Risiko):

SLE (1):

Kardiovaskuläres Ereignis	2.25
Schlaganfall	2.29

RA (2):

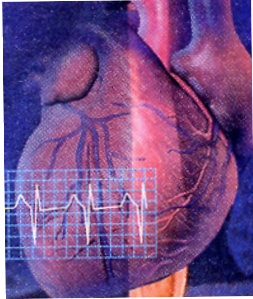
Kardiovaskuläres Ereignis	2.16
Schlaganfall:	2.52

Kardiovaskuläres Risiko = wichtigste Todesursache !

- 1) Hak AE et al. Arthritis Care Res 2009; 61: 1396 – 1402
- 2) Peters MJL et al., Arthritis Care Res 2009; 61: 1571 - 1579

Welche Faktoren tragen zum erhöhten Risiko bei ?

- 1) Die Krankheit selbst**
- 2) Glucocorticoide (+NSAR)**
- 3) Sonstige kardiovaskuläre Risikofaktoren**



Nurses Health Study*: Vergleich SLE/Non-SLE und CV-Ereignisse

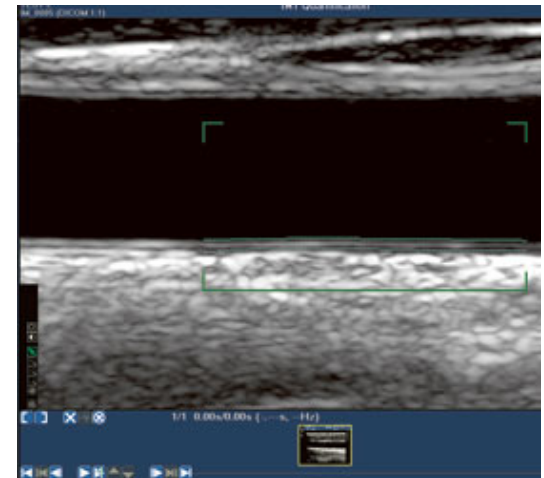
%	SLE	NoSLE
Hypertonie	42.8	29.6
Diabetes mellitus	8.8	5.0
Hypercholesterinämie	34.0	34.2
Rauchen	12.4	16.9
Hormontherapie	42.2	30.0
NSAR	36.1	12.6
Corticoide	29.8	1.3

* 119332 Studienteilnehmerinnen

Hak AE et al. Arthritis Care Res 2009; 61: 1396 – 1402

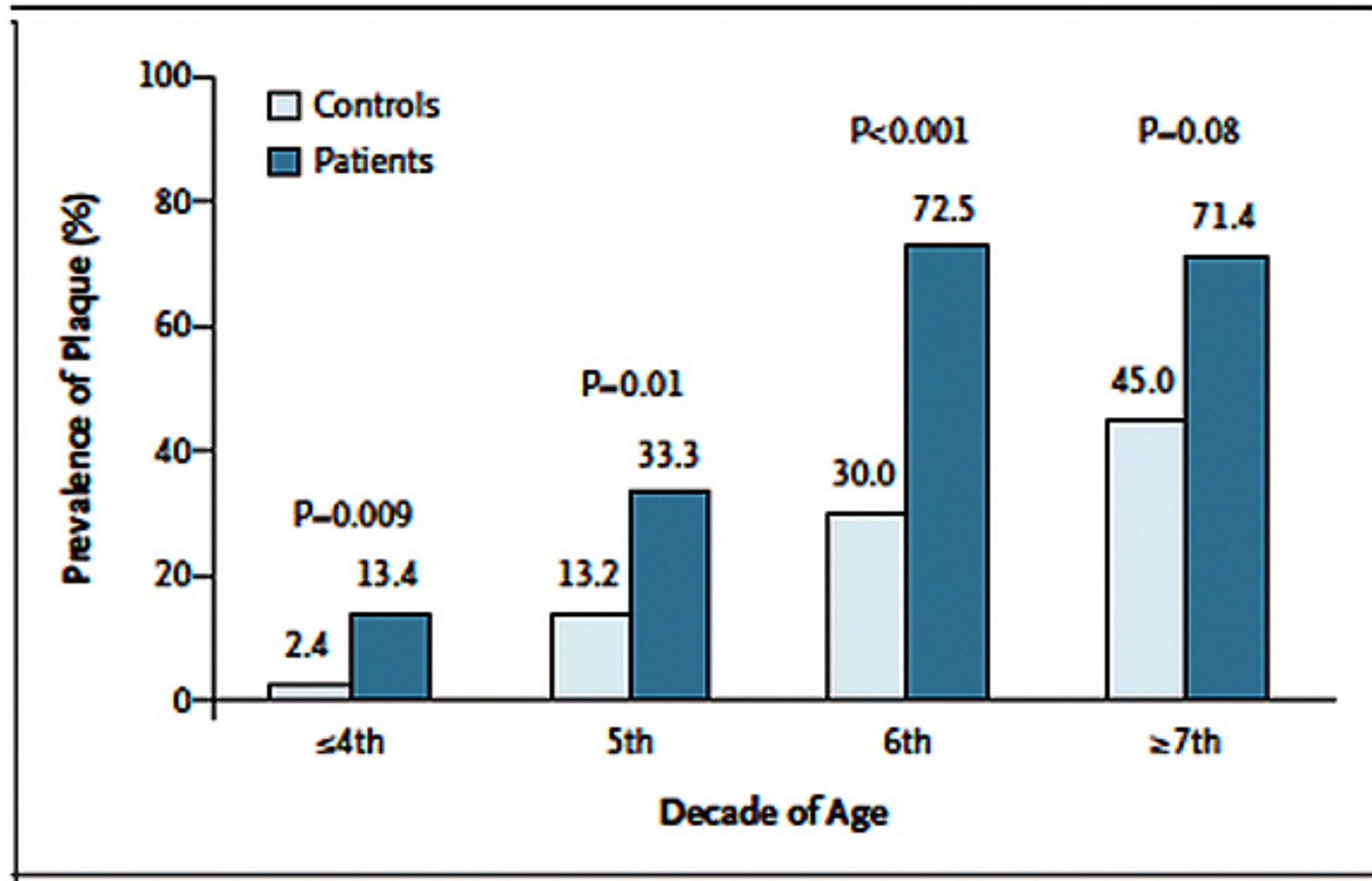
Beschleunigte Arteriosklerose bei SLE

- Untersuchung bei je 80 SLE-Pat. und Vergleichspersonen (gleiches Alter, gleiche Risikofaktoren)
- Gemessen wurde die Wanddicke an der Halsschlagader (Hinweis für Arteriosklerose)
- **Die Wanddicke war bei SLE signifikant größer: 0.74 vs. 0.59, $p > 0.001$**



Beschleunigte Arteriosklerose bei SLE

Untersuchung der Halsschlagader bei je 197 SLE-Pat./Kontrollen

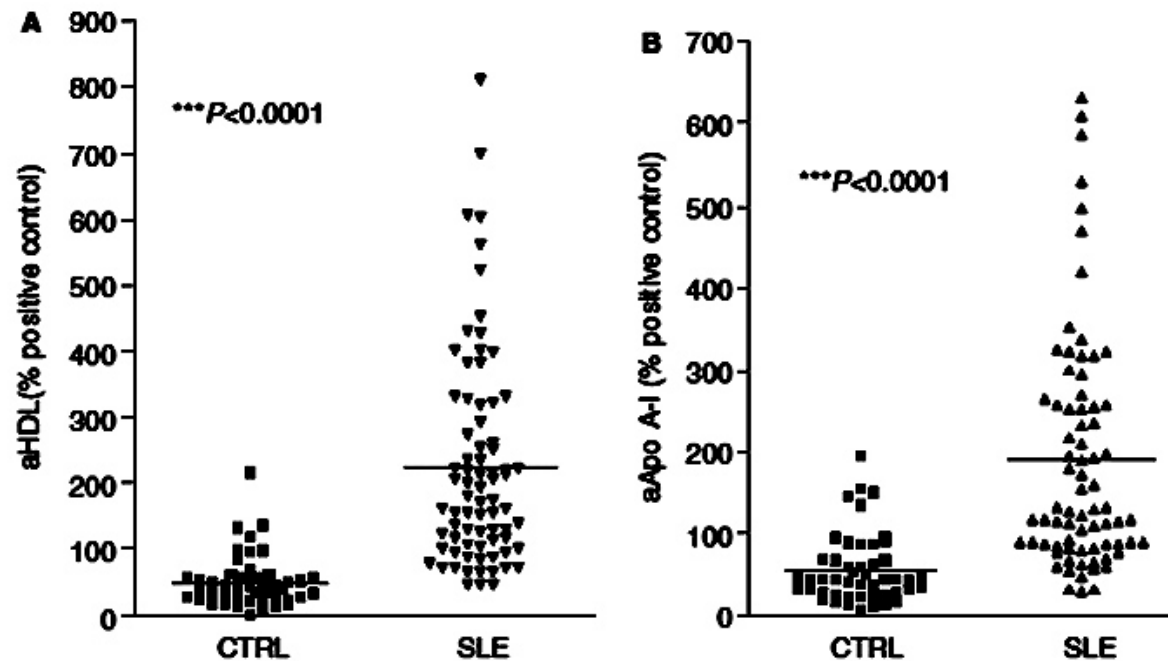


SLE-Patienten entwickeln Antikörper gegen schützende Blutfette

Studie bei 77 SLE-Patienten und Kontrollen

- ° HDL (High-Density) und seine Eiweiß-Komponente Apolipoprotein A-1 schützen gegen Arteriosklerose

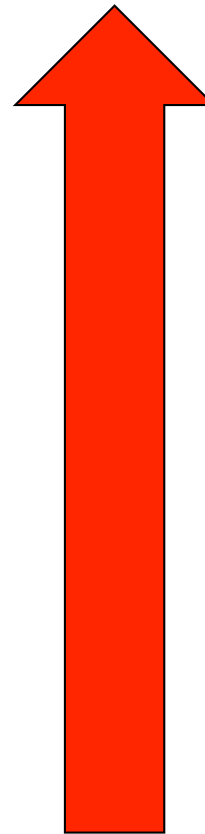
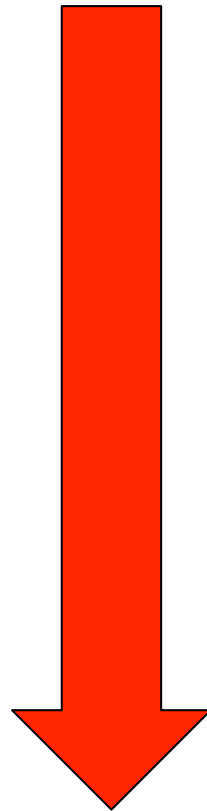
SLE-Patienten entwickeln Antikörper, die die schützenden Lipoproteine inaktivieren



Ambivalente Rolle der Glucocorticoide

Risikosteigernd

- Entzündungshemmend
- Reduzierung der Krankheitsaktivität



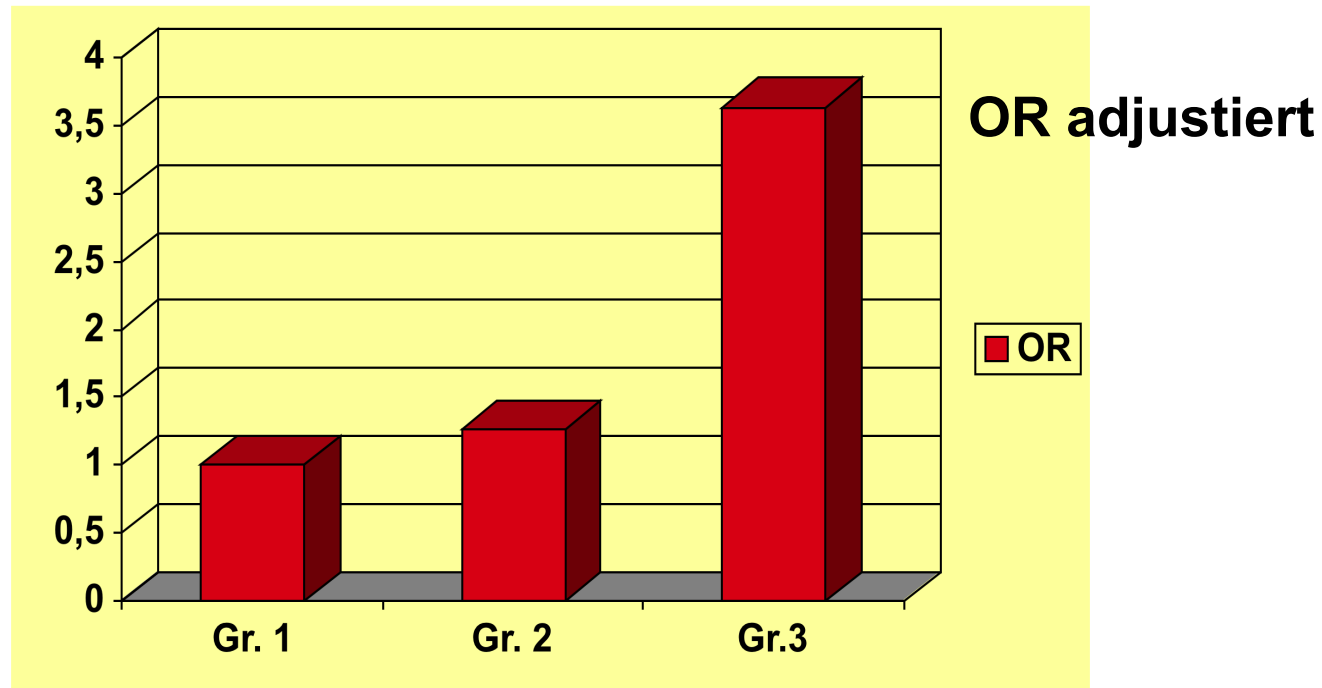
- Blutdrucksteigerung
- Erhöhung der Blutfette u.a.

Risikosenkend

Einfluß der GC auf den Blutdruck bei RA-Patienten

(Panoulas VF et al., Rheumatology 2008; 47: 72 - 75)

Querschnittsstudie bei 400 konsekutiven RA-Patienten,
Korrelation zwischen Blutdruck und GC-Einnahme- 3 Gruppen:
1 = \emptyset GC; 2 = < 7.5 mg/d > 6 Monate; 3 = > 7.5 mg/d > 6 Mon.



Häufigkeit
Hypertonie

67.3 %

70.7%

84.7%

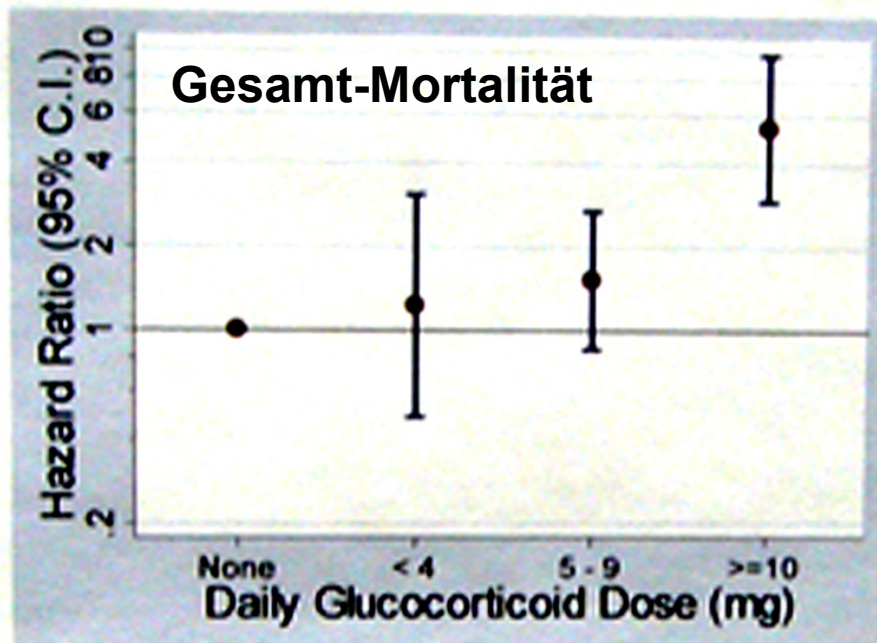
Gesamt-Mortalität und CV-Mortalität unter Corticoid-Therapie

(ACR 2007, Abstr.289. del Rincon I, San Antonio)

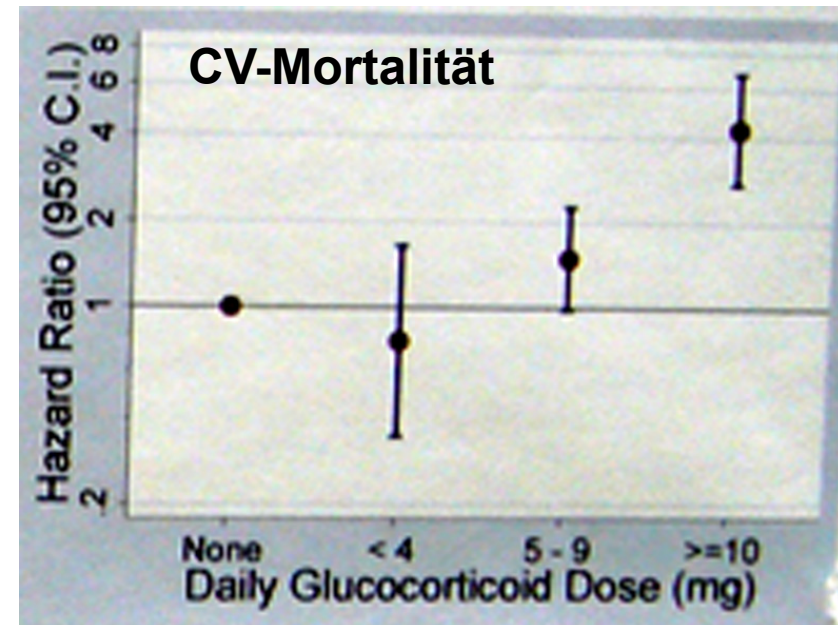
Langzeitbeobachtung einer RA-Kohorte (n = 779) von 1996 - 2006

Der kritische Bereich für Mortalitätserhöhung (gesamt und CV) liegt bei TD zwischen 5 - 9 mg, bei KD über 40 g

Gesamt-Hazardrate 1.84



Gesamt-Hazardrate 2.03



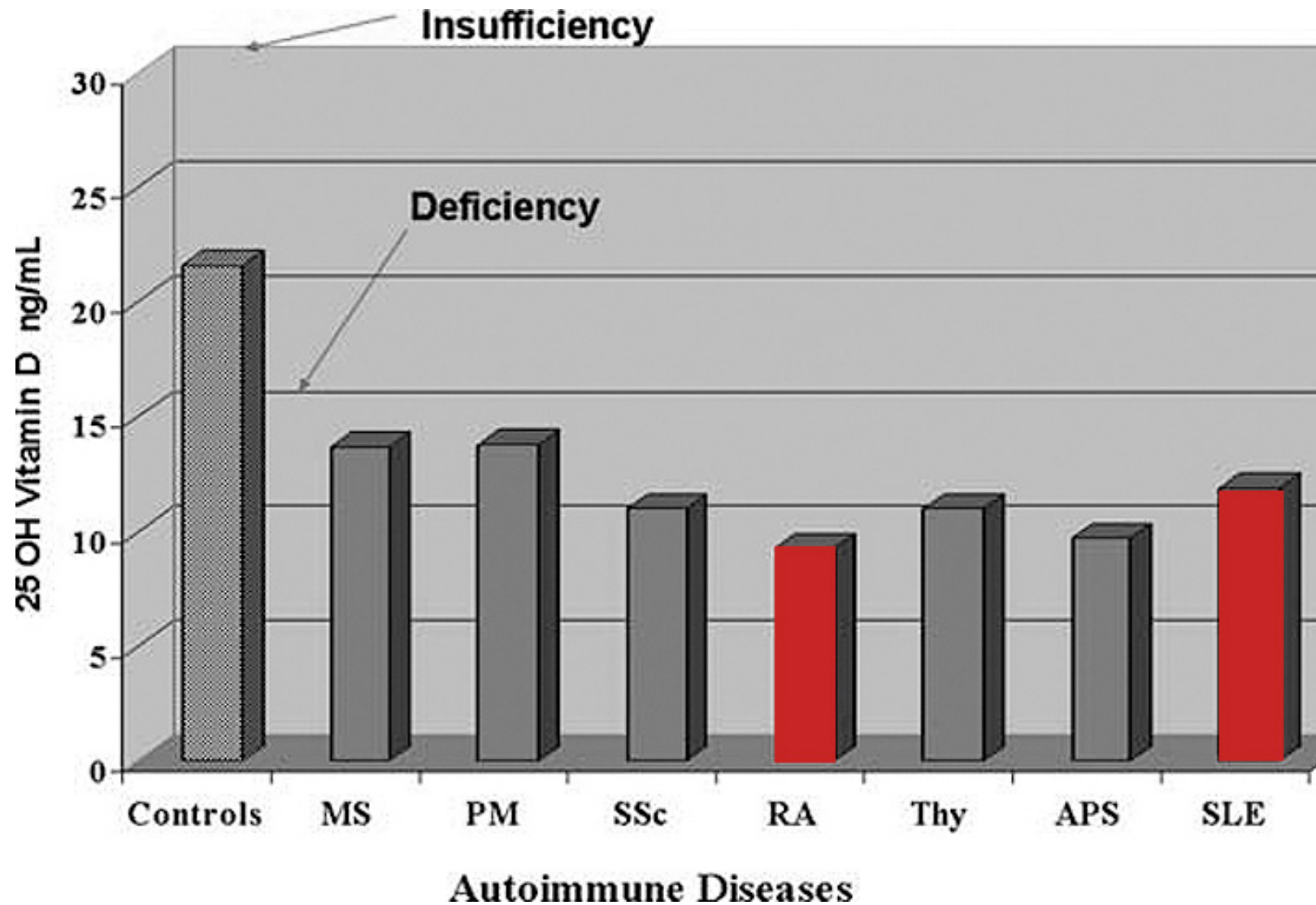
Nichtsteroidale Antirheumatika erhöhen das kardiovaskuläre Risiko leicht

- **Dauernde Einnahme von NSAR (Ibuprofen, Diclofenac usw.) erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen um das Eineinhalbfache**
- **Ständige Einnahme möglichst vermeiden !**
- **Dosierung so niedrig wie möglich !**



Was ist sonst noch wichtig ?

Vitamin D-Mangel beachten !



Warum ist Vitamin D-Mangel für SjS-Patienten wichtig ?

- Im Winterhalbjahr relevantes Defizit bei ca. 30 % der Patienten – substitutionsbedürftig !
- Defizit assoziiert mit:
 - höherer Krankheitsaktivität
 - höherem Schmerzpotenzial
 - erhöhtem Osteoporose-Risiko
 - **erhöhtem kardiovaskulären Risiko**



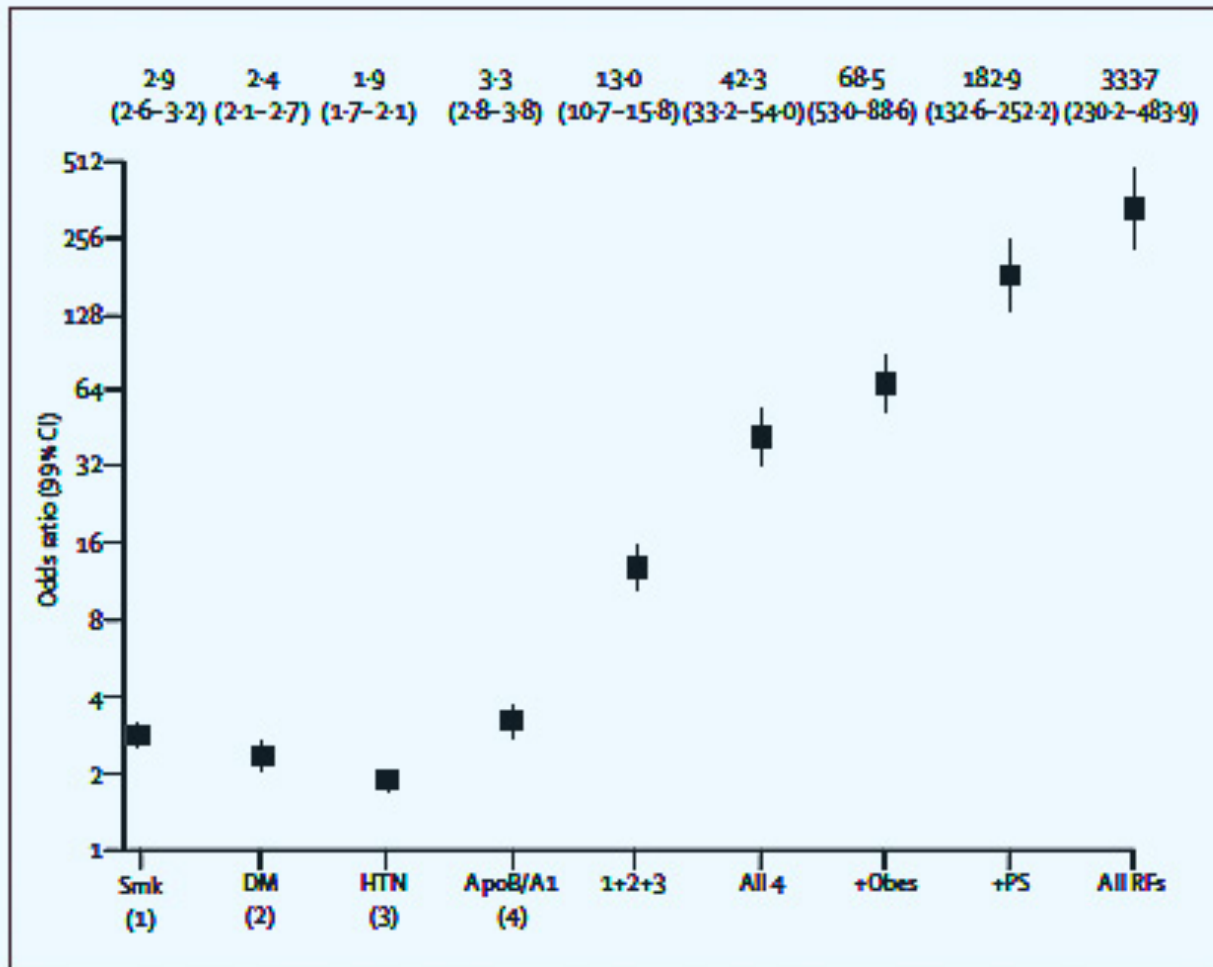
Was müssen Sie beachten ?

Strategien zur Risikominimierung

- 1) Behandlung der Grundkrankheit optimieren**
- 2) Risikofaktoren eliminieren**

Potenzierung des CV-Risikos bei Häufung von Risikofaktoren

(Yusuf S et al, Lancet 2004, 364: 937 -952)



**Interheart-Studie
mit 15152 Fällen
und 14820
Kontrollen.**

Risikominimierung durch Eliminierung der traditionellen Risikofaktoren

- 1) Strikte Nikotinabstinenz**
- 2) Regelmäßige Blutdruckkontrollen, ggf. Therapie**
- 3) Nüchternuntersuchung der Stoffwechselparameter (Lipide, BZ, HbA1c)**

Kardiovaskuläres Risiko

Patient
D: RA

Datum:

Intervention / Verlauf:

FA	pos. / neg.	-----
Rauchen wieviel?		
RR Wert		
Lipide Chol. TG LDL HDL		
DM HbA1c		
DAS28		
CRP		
NSAR		
Cort.		
Sonstiges		

SLE und kardiovaskuläres Risiko – was ist zu beachten ?

**Bekämpfung und
Minimierung der
Risikofaktoren !**



Was kann man selbst tun ?



1) Rauchen ist für SLE-Patienten mörderisch !

2) Nachforschen: Gibt es eine positive Familienanamnese (Herzinfarkte, früher Schlaganfall usw.) ?



„Nerven“ Sie Ihren Rheumatologen bzw. Hausarzt !

- 1) Können wir die Corticoid-Dosis etwas reduzieren ?**
- 2) Ist mein Blutdruck in Ordnung ?**
- 3) Wie sieht es mit meinen Blutfettwerten aus ?**
- 4) Gibt es Hinweise für einen latenten Diabetes ?**
- 5) Sollten meine Blutgefäße untersucht werden
(z.B. Ultraschall der Halsschlagader) ?**



Gibt es schützende Medikamente ?

Hydroxychloroquin – für alle Lupus-Fälle sinnvoll ?

- **Sehr gute Verträglichkeit**
- **Gute Wirksamkeit vor allem bei Gelenk- und Hautbeteiligung**
- **Positive Beeinflussung des Lipidprofils (20 % Reduktion Cholesterin /LDL/ Triglyceride)**
- **Blutzuckersenkende Wirkung, Diabetes-Risiko reduziert**
- **Mögliche Senkung des Thrombose-Risikos**

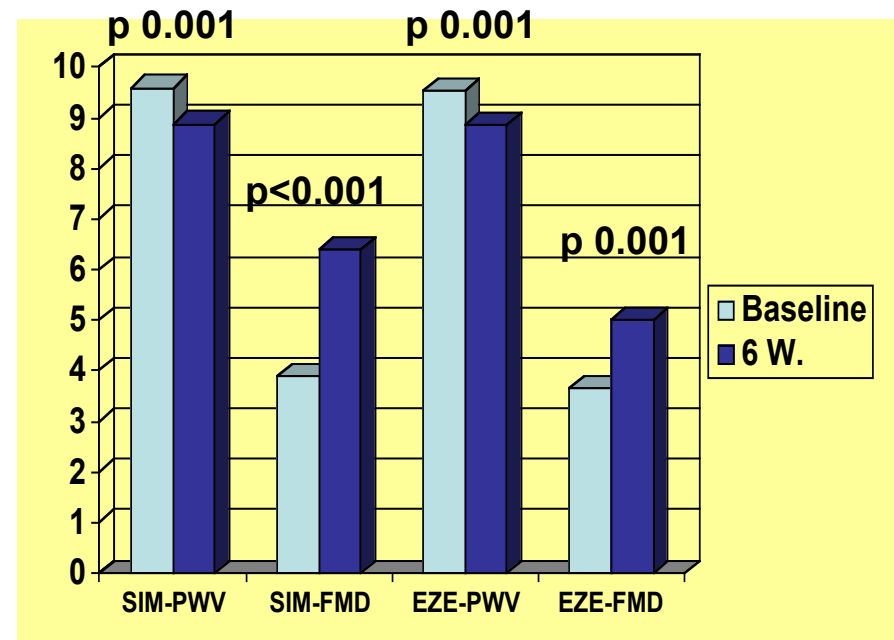
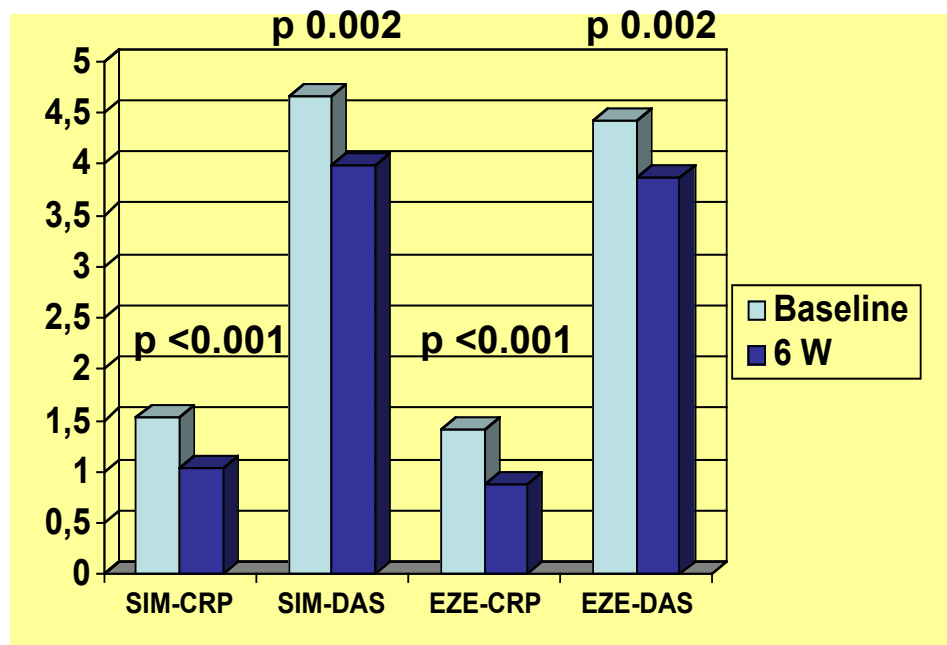
Antimalariamittel verringern bei SLE die Mortalität

Untersuchung aus der brasilianischen GLADEL-Kohorte, 1480 SLE-Patienten, davon 77% unter Antimalarika-Therapie.

- ° Todesrate User 4.4 %, Non-User 11.5 % ($p < 0.001$)**
- ° Einnahme von Antimalarika für mindestens sechs Monate reduziert die Mortalitätsrate um 38 %**

Keine Angst vor protektiver Therapie: Statine senken Blutfette und wirken antientzündlich („zwei Fliegen mit einer Klappe“)

Signifik. Senkung von CRP, DAS, Cholesterin und LDL-C sowie Besserung der Gefäßsituation unter SIM/EZE



PWV: Pulswellen-Velozität der Aorta
FMD: Flow-mediated Dilatation Brachialart.

ACE*-Inhibitoren schützen gegen Nierenbefall und verringern die Krankheitsaktivität

- **88.1 % User vs. 75.4 % Non-User nach 10 Jahren ohne Nierenbeteiligung**
- **Proteinurie + biopt. gesicherte Nephritis bei Usern 7.1 %, bei Non-Usern 22.9 %**
- **Zuverlässige RR-Kontrolle bei Usern**
- **Krankheitsaktivität bei Usern halbiert**

ACE = Angiotensin-converting-Enzym; ACE-Hemmer: Substanzen wie Captopril, Enalapril, Quinapril, Ramipril u.a.

Zusammenfassung

- 1) SLE-Pat. weisen im Vergleich zur Normalbevölk. ein mehr als verdoppeltes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall auf.**
- 2) Eine Risikoerhöhung beginnt bereits in jungen Jahren.**
- 3) Neben der Krankheit begünstigen bestimmte Medikamente (Corticoide, NSAR) und zusätzliche Risikofaktoren das Auftreten von Komplikationen.**
- 4) Gute Einstellung der Grundkrankheit, Elimination von Risikofaktoren und ggf. protektive Medikamente wirken schützend.**

Anhang: Kongenitaler fetaler Herzblock bei Schwangeren mit SLE und Sjögren-S.

- ° Bei Patientinnen mit positiven SS-A- (und SS-B-) Antikörpern erhöhtes Risiko für neonatalen Lupus und kongenitalen Herzblock
- ° Häufigkeit bei < 5 %, falls schon einmal aufgetreten, auf bis zu 20 % steigend
- ° Intensive Überwachung des Fetus, ab 16. SSW wöchentliche Echokardiographie, 27. – 32. SSW zweiwöchentlich