

# Unzureichende Therapie kardiovaskulärer Begleiterkrankungen ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfall bei RA-Patienten: eine gematchte Fall-Kontroll-Studie aus dem RABBIT Register



Y Meißner<sup>1</sup>, A Richter<sup>1</sup>, J Kekow<sup>2</sup>, H-P Tony<sup>3</sup>, E Wilden<sup>4</sup>, A Zink<sup>1,5</sup>, J Listing<sup>1</sup>, A Strangfeld<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Epidemiologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin; <sup>2</sup>Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Würzburg; <sup>4</sup>Rheumatologie, Köln; <sup>5</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie

EV.12

## Hintergrund

Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) erhöht. Welchen Einfluss die RA oder deren Therapie zusätzlich zu traditionellen Risikofaktoren ausüben, ist nicht ausreichend geklärt.

## Methodik

Mit Daten der prospektiven Beobachtungsstudie RABBIT wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Alle Patienten mit einem bis Oktober 2015 gemeldeten nicht-hämorrhagischen Schlaganfall wurden als Fälle definiert. Zu jedem Fall wurden zwei Kontrollen anhand bekannter Schlaganfall-Risikofaktoren gematcht<sup>1</sup>: Geschlecht, Alter, Rauchverhalten, Body-Mass-Index sowie fünf Komorbiditäten zu Baseline (Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankungen, früheres zerebrovaskuläres Ereignis, Diabetes).

Die Auswertung erfolgte mittels multivariabler Cox-Regression unter Berücksichtigung des Fall-Kontroll Designs (shared frailty model). Fehlende Daten wurden durch multiple Imputation ersetzt.

Referenz:

1 Hansen B., et al. "Optimal full matching and related designs via network flows." Journal of Computational and Graphical Statistics (2012).

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 158 Schlaganfall-Patienten gematcht, und zwar:

- 95 Patienten mit ischämischem Schlaganfall
- 44 Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke
- 19 Patienten mit unklassifiziertem Schlaganfall

Fall- und Kontrollpatienten stimmten sowohl in allen Matching-Kriterien, als auch in vielen nicht-gematchten Charakteristika überein. Im Vergleich zur Kohorte gab es dagegen wesentliche Unterschiede (Tabelle 1).

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika von Fällen, Kontrollen und der restlichen Kohorte.

	Kohorte n=12.598	Kontrollen n=316	Fälle n=158
<b>MATCHING</b>			
Frauen, n (%)	9648 (77)	236 (75)	118 (75)
Alter in Jahren	<b>56 (13)</b>	63 (10)	63 (11)
Hypertonie, n (%)	<b>4638 (37)</b>	176 (56)	88 (56)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	727 (6)	26 (8)	13 (8)
Herzinsuffizienz, n (%)	283 (2)	6 (2)	3 (2)
Diabetes mellitus, n (%)	<b>1229 (10)</b>	52 (17)	26 (17)
Rauchen, n (%) <b>jemals</b>	5499 (46)	161 (51)	83 (53)
<b>unbekannt</b>	1219 (10)	27 (9)	11 (7)
Einschluss vor 2007, n (%)	<b>4916 (39)</b>	172 (54)	86 (54)
<b>NON-MATCHING</b>			
Beobachtungszeit in Monaten	<b>46 (34)</b>	<b>75 (33)</b>	69 (32)
Krankheitsdauer in Jahren	10 (9)	12 (10)	11 (9)
CRP in mg/l	<b>18,2 (25,9)</b>	21,8 (40,1)	23,8 (30,6)
DAS28	<b>5,1 (1,3)</b>	5,4 (1,4)	5,5 (1,3)
FFbH (% voller Funktion)	<b>64 (23)</b>	<b>61 (23)</b>	54 (24)
Anzahl bDMARD-Versagen	0,3 (0,8)	<b>0,3 (0,6)</b>	0,4 (0,9)
≥2 Komorbiditäten, n (%)	<b>4928 (39)</b>	<b>173 (55)</b>	98 (62)

Die Angaben sind Mittelwerte (SD) sofern nicht anders angegeben. Fett gedruckte Werte sind signifikant im Vergleich zu Fällen (p < 0,05).

## Schlaganfall-Inzidenz

Die mittlere Zeit bis zum Ereignis betrug vier Jahre. Die jährliche Schlaganfall-Inzidenz veränderte sich nicht innerhalb der ersten fünf Jahre der Beobachtungszeit mit einer durchschnittlichen Gesamtrate von 2,63/1.000 Patientenjahre [95% CI 2,20; 3,12].

## Behandlung von RA und Begleiterkrankungen

Die Behandlung der RA mit DMARDs und Glukokortikoiden unterschied sich im Verlauf nicht wesentlich zwischen Fällen und Kontrollen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen wurden bei Fallpatienten nicht ausreichend therapiert. Diese waren allerdings nicht generell unterversorgt, wie beispielsweise bei Osteoporose und Diabetes ersichtlich (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausgewählte Komorbiditäten zu Baseline und deren Behandlung.

	Kohorte n=12.598	Kontrollen n=316	Fälle n=158
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung*</b>	41 %	59 %	63 %
davon ohne Behandlung	21 %	20 %	33 %
<b>Diabetes</b>	10 %	17 %	17 %
davon ohne Behandlung	19 %	30 %	12 %
<b>Osteoporose</b>	17 %	24 %	30 %
davon ohne Behandlung	15 %	17 %	13 %

\*Umfasst Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Hyperlipoproteinämie.

## Risikofaktoren für Schlaganfall

Stärkste Risikofaktoren für einen Schlaganfall waren unbehandelte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Hospitalisierungen, Anzahl vorheriger bDMARD-Versagen sowie Funktionseinschränkungen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Risikofaktoren für Schlaganfall im gematchten Fall-Kontroll-Design.

	Univariate Analyse	Adjustiertes frailty Modell
logCRP	<b>1,3 [1,1; 1,6]</b>	1,2 [0,99; 1,5]
DAS28	<b>1,4 [1,2; 1,6]</b>	1,0 [0,8; 1,1]
FFbH (pro 10%)	<b>0,9 [0,87; 0,99]</b>	<b>0,9 [0,8; 0,9]</b>
≥2 Komorbiditäten	<b>1,6 [1,3; 2,6]</b>	1,3 [0,7; 2,3]
<b>Keine kardiovaskuläre Erkrankung*</b>	Ref.	Ref.
Erkrankung mit Therapie	1,4 [0,9; 2,2]	1,4 [0,7; 3,0]
Erkrankung ohne Therapie	<b>3,0 [1,75; 5,1]</b>	<b>3,1 [1,4; 6,8]</b>
<b>csDMARD</b>	Ref.	Ref.
TNFi	1,3 [0,9; 1,9]	0,9 [0,6; 1,4]
Andere bDMARDs	0,8 [0,5; 1,3]	0,7 [0,4; 1,2]
Anzahl bDMARD-Versagen	<b>1,3 [1,1; 1,6]</b>	<b>1,4 [1,1; 2,0]</b>
Glukokortikoide, aktuell, pro 5mg/d	<b>1,4 [1,1; 1,8]</b>	0,9 [0,7; 1,2]
SUEs mit Hospitalisierungen (innerhalb von 6 Monaten vor Index-Datum)	<b>2,2 [1,3; 3,8]</b>	<b>2,2 [1,2; 4,0]</b>

\*Umfasst Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Hyperlipoproteinämie. Fett gedruckte Werte sind signifikant (p < 0,05).

## Schlussfolgerung

Wir haben gezeigt, dass höhere Entzündungswerte und Hospitalisierungen mit einem höheren Risiko für Schlaganfall assoziiert sind. Der stärkste Risikofaktor war nicht behandelte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines intensiven kardiovaskulären Managements bei RA.

RABBIT wird gemeinsam durch AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, MSD SHARP & DOHME, Pfizer, Roche, Samsung und UCB unterstützt. Die Studienleitung hat volle akademische Freiheit.

Herzlichen Dank an alle Rheumatologen, die RABBIT aktiv unterstützen. Dies sind insbesondere: Kaufmann J, Klopsch T, Tony H, Liebhaber A, Eisterhues C, Richter C, Gräßler A, Krause A, Dockhorn R, Bussmann A, Wilden E, Remstedt S, Rockwitz K, Ochs W, Zinke S, Berger S, Bergerhausen H, Meier L, Balzer S, Bohl-Bühler M, Edelmann E, Wassenberg S, Krummel-Lorenz B, Pick D, Backhaus M, Kekow J, Lebender S, Körber H, Thiele A, Kühne C, Wiesmüller G, Fricke- Wagner H, Tremel H, Stille C, Krüger K, Schwarze I, Ständer E, Kellner H, Aringer M, Burmester G, Harmuth W, Manger K, Zänker M, Weiß K, Kapelle A, Karberg K, Euler H, Reck A, Sörensen H, Schmitt-Haendle M, Moosig F, von Hinüber U, Demary W, Eidner T, Prothmann U, Hamann F, Schneider M, Alliger K, Menne H, Seifert A, Häntsch J, Herzer P, Schröder J, Wiesent F, Hauser M, Höhle M, Krause D, Jendro M, Dahmen G, Späthling-Mestekemper S, Dexel T, Mark S, Möbius E, Riechers E, Flidner G, Gauler G, Möbius C, Alten R, Engel J, Roch B, Leumann K, Sekura M, Henes J, Herzberg C, Marycz T, Hübner G, Schuch F, Wendler J.