

Rheumatologie Update 2022

EULAR Empfehlungen für kardiovaskuläres Risikomanagement Modernes Entzündungsmanagement – mehr als Medikamente

Thomas Neumann
Kantonsspital St. Gallen



1

Kantonsspital St. Gallen H **Offenlegung**

Vorträge/ Beratung: Roche Pharma (Suisse) AG, GlaxoSmithKline AG, UCB-Pharma AG, AstraZeneca GmbH, Janssen-Cilag AG, Amgen Switzerland AG, Vifor Pharma Switzerland

Reisekosten: Amgen Switzerland AG, UCB-Pharma AG, Roche Pharma (Suisse) AG

Forschungsunterstützung: Vifor Pharma Switzerland, Pfizer Deutschland GmbH

2

Kantonsspital St. Gallen H

EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Cardio-rheumatology: it's time to collaborate

Lihi Eder¹ and Paula Harvey²

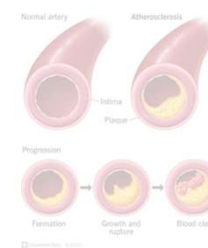
New EULAR recommendations offer useful guidance for improving cardiovascular health in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. However, an interdisciplinary model of care is crucial to the optimal management of cardiovascular risk in these patients.

NATURE REVIEWS | RHEUMATOLOGY
VOLUME 18 | MAY 2022 | 247

Ann Rheum Dis 2022;81:768–779.

3

Kantonsspital St. Gallen H **Atherosklerose**



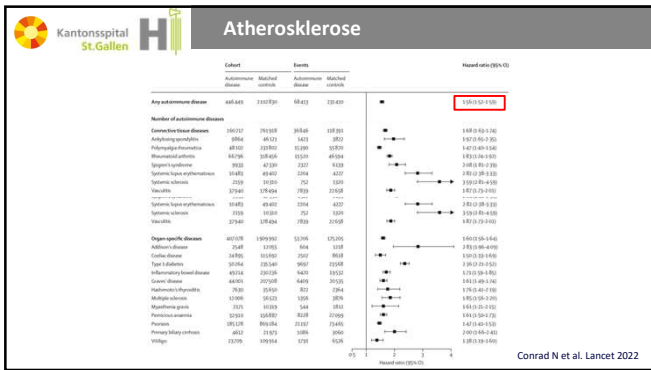
Etablierte Risikofaktoren

- Alter
- Bluthochdruck
- Hypercholesterinämie
- Rauchen
- Diabetes

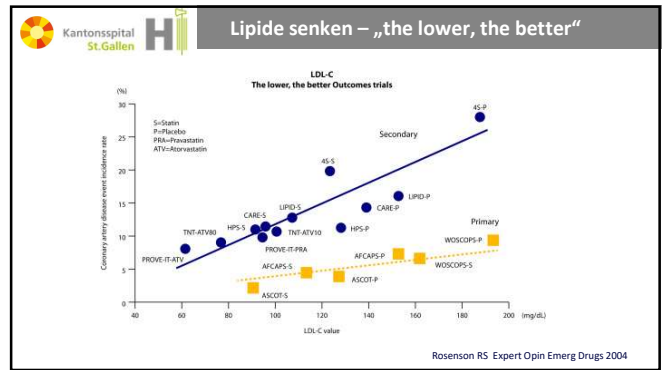
Krankheits-assozierte RF

- CV Erkrankungen sind häufig
- CV Risiko bei RA = T2DM
- Lange präklinische Phase
- Potentiell modifizierbare Risikofaktoren
- Folgen von CV Ereignissen können fatal sein

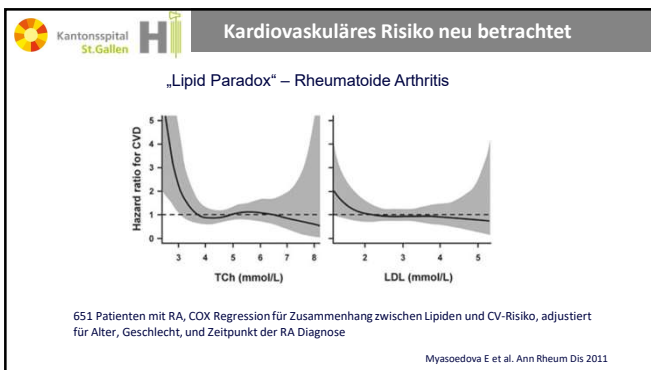
4



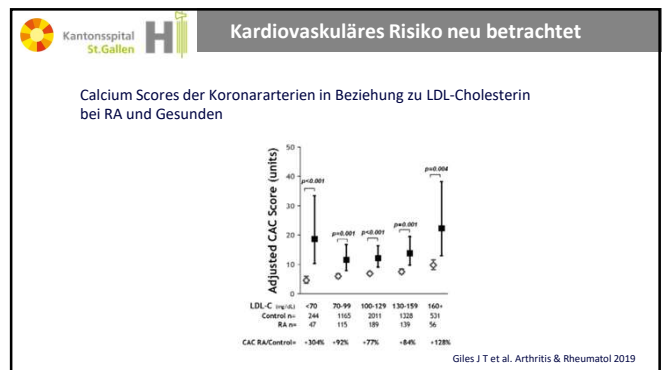
5



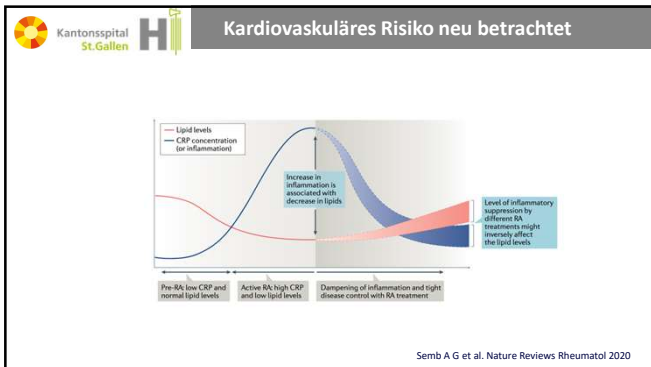
6



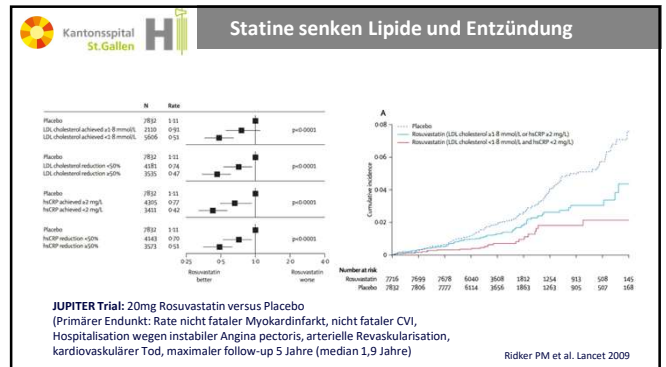
7



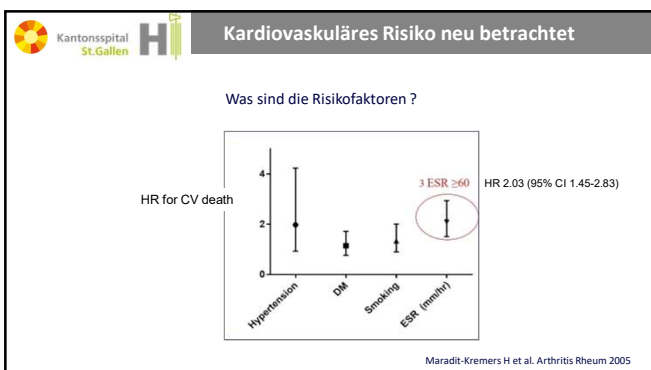
8



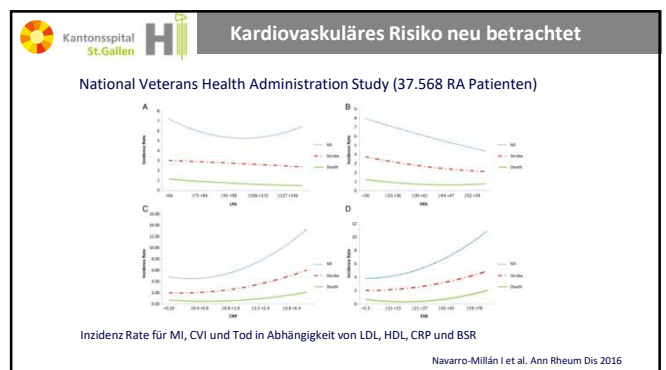
9



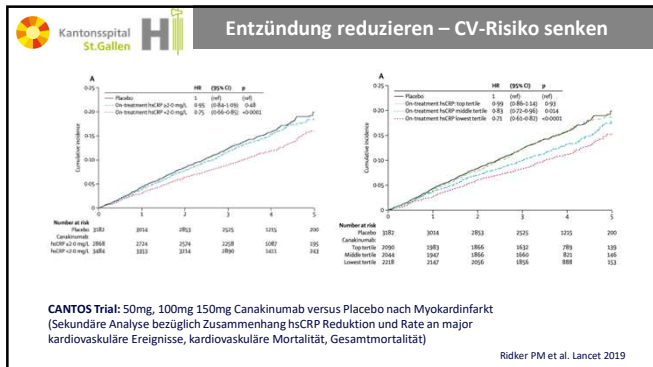
10



11



12



13

Therapie der Entzündung ist effektiv

BSR Biologic Registry
RA: TNFi und cDMARDs – keine Unterschiede in MI Raten
Deutlich reduzierte MI-Rate bei TNF-Respondern <6 Monate (Dixon et al. Arthritis Rheum 2007)

RA Krankheitsaktivität
RA (24.989 Patienten (7,8 CVE/1000 Pat.Jahre über 2,7 Jahre)
CDAI - ↓10Punkte → 21% ↓CVE
Remission versus hohe Aktivität = 53% ↓CVE (Solomon et al. Arthritis Rheum 2015)

RA Therapie (Metaanalysen)
TNFi ↓30% CVE
Methotrexate ↓28% CVE
Corticosteroide ↑47% CVE (Roubille et al. Ann Rheum Dis 2015)

14

Übergeordnete Prinzipien

eular EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY

- Über CV Risiko bei Patienten mit Gicht, Vaskulitis, SSC, Myositis, MCTD, SS, SLE und APS bewusst sein.
- Verringerung der Krankheitsaktivität senkt das CV Risiko.
- Rheumatologen sind für Beurteilung / Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenarbeit mit Hausärzten, Internisten oder Kardiologen und anderen Gesundheitsdienstleistern verantwortlich.
- Ein Screening auf CV Risikofaktoren sollte regelmäßig durchgeführt werden.
- Das Management sollte ein Screening auf CV Risikofaktoren und eine strenge Kontrolle dieser Faktoren (Raucherentwöhnung, Kontrolle von Blutdruck, Lipiden und Diabetes) umfassen.
- Eine Untersuchung der CV Risikofaktoren wird innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose empfohlen und je nach den individuellen Merkmalen und dem Risiko des Patienten wiederholt.
- Aufklärung und Beratung über Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Therapietreue, Änderung des Lebensstils, z. B. gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Betätigung.

15

Screening

Bei Patienten mit Gicht, Vaskulitis, SSC, Myositis, MCTD und SS Verwendung von kardiovaskulären Prognoseinstrumenten wie in der Allgemeinbevölkerung.

10-Jahresrisiko eines fatalen CV-Ereignisses

10-year risk for fatal CV events	10-year risk for fatal Myocardial Infarctes
No	0
Yes	4

10-Jahresrisiko eines fatalen Myokardinfarktes

10-year risk for fatal Myocardial Infarctes	10-year risk for fatal CV events
No	0
Yes	4

16

Kantonsspital St. Gallen **H** **CT** **Therapie von Komorbiditäten** **eular** EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY

Bei Gicht, Vaskulitis, SSc, Myositis, MCTD und SS


- Behandlung der **arteriellen Hypertonie** wie in der Allgemeinbevölkerung
- Bei Gicht Diuretika vermeiden
Bei SSc Betablocker vermeiden
- Behandlung der **Hyperlipidämie** wie in der Allgemeinbevölkerung
- Keine Standardbehandlung mit ASS
- Serum Harnsäure bei Gicht <360µmol/l (-> senkt CV Risiko)
- Glukokortikoide reduzieren (bei Riesenzellerarthritis)

17

Kantonsspital St. Gallen **H** **CT** **Screening** **eular** EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY

Bei SLE und Antiphospholipidsyndrom

- gründliche Bewertung traditioneller und krankheitsbezogener Risikofaktoren



Kardiovaskuläre Mortalität durch traditionelle Risikofaktoren ungenügend erfasst (nur Rauchen ist assoziiert)

Prädiktiv für CV Mortalität sind:

- hohe Spiegel von *soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1)
- high sensitivity CRP(hsCRP)
- anti-beta2 glycoprotein-1 (b2GP1)
- alle Antiphospholipid Antikörper

Gustafsson JT et al. Arthritis Research & Therapy 2012

18

Kantonsspital St. Gallen **H** **CT** **Therapie von Komorbiditäten**

Bei SLE und Antiphospholipidsyndrom

- Behandlung der **arteriellen Hypertonie** mit Ziel <130/80
- Bei Lupus Nephritis → ACEi / AT1i
- Behandlung der **Hyperlipidämie** wie in der Allgemeinbevölkerung
- Indikation zur Primärprophylaxe mit ASS prüfen
- Antiphospholipidsyndrom mit hohem Risikoprofil (triple positive) → Primärprophylaxe mit ASS
- Niedrige Krankheitsaktivität anstreben
- Glukokortikoide reduzieren
- Keine spezifische Immunsuppression empfohlen, aber wenn möglich Hydroxychloroquin

19

Kantonsspital St. Gallen **H** **CT** **Was sichert den Erfolg für die Patienten ?**



Primary care

- Perform CV risk stratification
- Implement lifestyle and pharmacologic interventions, per CV risk factor modification
- Treat CV risk factors to target and/or refer more complex cases to relevant specialty service

Rheumatology

- Optimize control of RMO activity
- Monitor use of corticosteroids and NSAIDs
- Consider CV risk in selection of immune-modulating therapies
- Recommend lifestyle interventions to modify CV risk
- Optimal CV risk stratification, manage hypertension and dyslipidemia

Cardiology

- Advanced CV risk stratification using imaging and laboratory tests
- Optimize control of hypertension and dyslipidemia
- Investigate and manage cardiac-related symptoms

Educate patients

Screen for traditional CV risk factors

Semb A G et al. Nature Reviews Rheumatol 2020
Eder L and Harvey P Nature Reviews Rheumatol 2020

20

Kantonsspital St. Gallen

Modernes Entzündungsmanagement – mehr als Medikamente (?)

21

Kantonsspital St. Gallen

Die zwei Seiten des Immunsystems

The diagram illustrates the spectrum of rheumatic diseases (RMDs) based on immune system dominance. It is divided into three main categories: Autoinflammatory RMDs, Mixed-pattern, and Autoimmune RMDs. The y-axis represents the balance between Innate immunity (dominant on the left) and Adaptive immunity (dominant on the right).

Immune System Dominance	Autoinflammatory RMDs	Mixed-pattern	Autoimmune RMDs
Innate immunity dominant	Coxsackie, Schnitzler syndrome	Spondyloarthritis, Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, Systemic juvenile idiopathic arthritis, Behçet disease, Adult-onset Still disease	Rheumatoid arthritis, Polyarticular juvenile idiopathic arthritis, ANCA-associated vasculitis
Adaptive immunity dominant			Systemic sclerosis, Mixed connective tissue disease, Idiopathic inflammatory myopathies, Primary Sjögren syndrome

Szekanecz Z et al. Nature Reviews Rheumatol 2021

22

Kantonsspital St. Gallen

Die zwei Seiten des Immunsystems

This diagram details the components of the immune system. Innate immunity includes Macrophage, Natural killer cell, Dendritic cell, Neutrophil, Complement, Eosinophil, and Mast cell. Adaptive immunity includes T cell (with subtypes like Th1, Th2, Th17, Treg, CD8+ T cell, and Natural killer T cell), B cell, Memory cell, and Plasma cell. It also shows the production of Antibodies and the role of Cytokines/chemokines.

Szekanecz Z et al. Nature Reviews Rheumatol 2021

23

Kantonsspital St. Gallen

RA – bevor die Erkrankung auftritt

The diagram shows the progression of RA pathogenesis over time. It starts with Genetic risk + environmental exposures, leading to Autoreactive T cells and autoreactive B cells. This is followed by three checkpoints: Check-point 1 (Recognition of modified proteins), Check-point 2 (T cell metabolic reprogramming and DNA damage responses causing maldifferentiation), and Check-point 3 (Synoviocyte dedifferentiation and Loss of protective macrophages causing T cell pyroptosis). The final stages are Early arthritis and Chronic arthritis, leading to Tissue inflammation.

Weyand CM et al. Nature Immunology 2022

24

Autoimmunität – multifaktorielles Phänomen

Genetically susceptible individuals

• Production of autoantibodies and inflammatory cytokines
• Autoreactivity of immune cells

• Tissue damage

Long H et al. 2018 The Epigenetics of Autoimmunity

25

„klassisches“ Management der RA

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020

26

„klassisches“ Management der RA

EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

Nagy G, et al. Ann Rheum Dis 2022

27

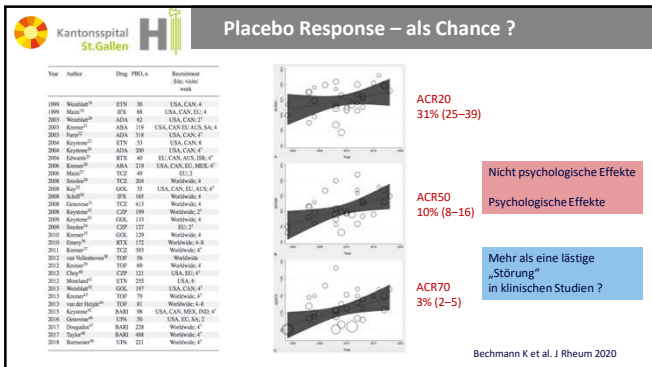
„klassisches“ Management der RA

EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

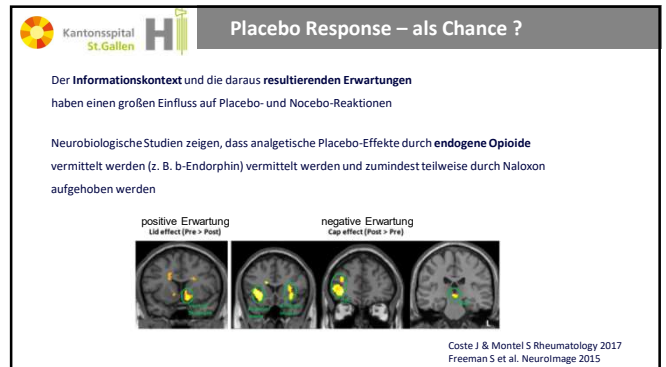
- Zusätzlich zur pharmakologischen Behandlung sollten nicht-pharmakologische Interventionen (d. h. Bewegung, psychologische, pädagogische und Selbstmanagement-Interventionen) in Betracht gezogen werden, um das Management von funktioneller Behinderung, Schmerzen und Müdigkeit zu optimieren.
- Den Patienten sollte eine angemessene Aufklärung und Unterstützung angeboten werden, um sie für ihre Entscheidungen hinsichtlich der Behandlungszielen und Management zu informieren.
- Angebot von Selbstmanagement-Programmen und psychologischen Interventionen, um die Fähigkeit der Patienten zu optimieren, ihre Krankheit selbstbewusst zu bewältigen.

Nagy G, et al. Ann Rheum Dis 2022

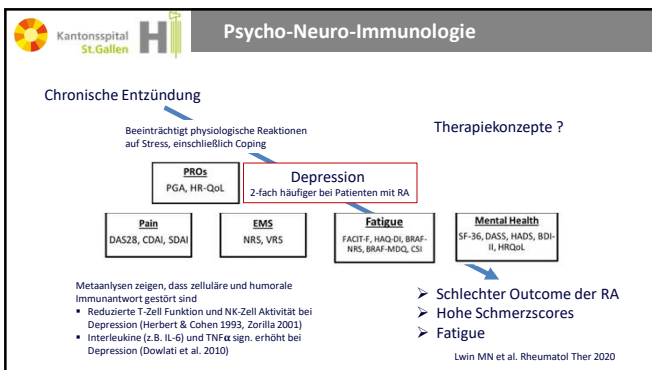
28



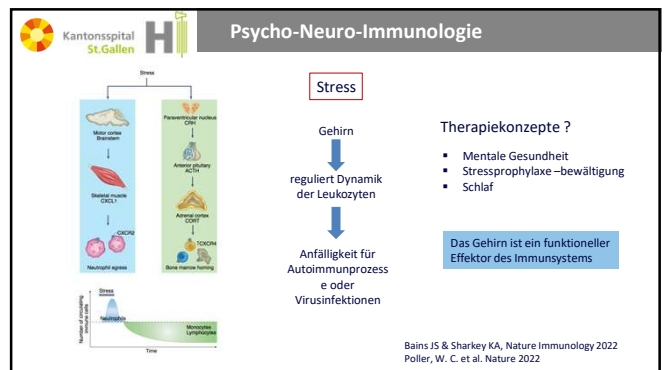
29



30



31



32

Ernährung – (Anti-)Entzündung

Interventionen

- Arachidonsäure Stoffwechsel
- Mikrobiom Darm
- Kalorienrestriktion
- Mikronährstoffe
- Epigenetic (Nutrigenomics)
- Probiotika

33

Arachidonsäure

34

Omega 3 Fettsäuren Supplementierung

Clinical Nutrition

Randomized, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil

Phase I: 0-10 weeks (Verum: 4.0 g/day EPA, 1.2 g/day DHA; Placebo: 4.0 g/day sunflower oil, 1.2 g/day)

Phase II: 10-20 weeks (Placebo: 4.0 g/day sunflower oil, 1.2 g/day; Verum: 4.0 g/day EPA, 1.2 g/day DHA)

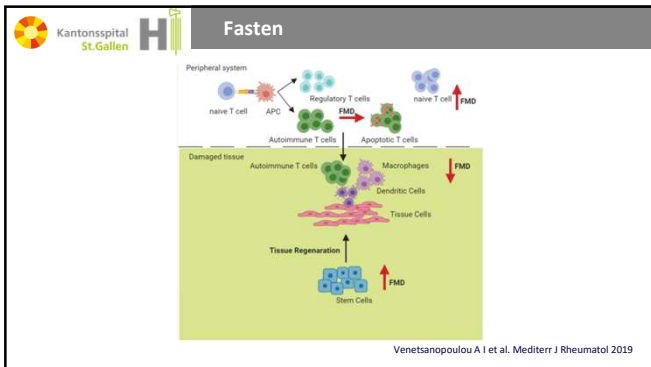
35

Fasten

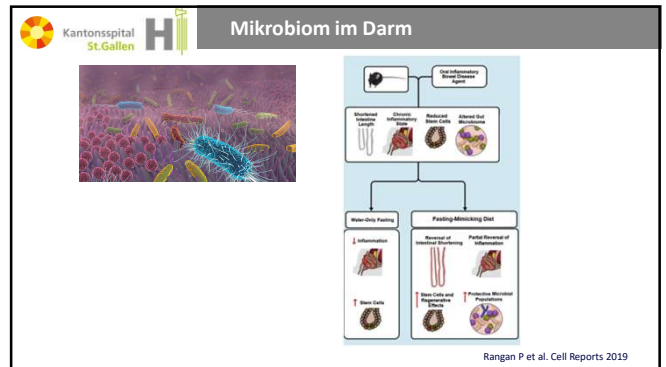
THE LANCET

Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis

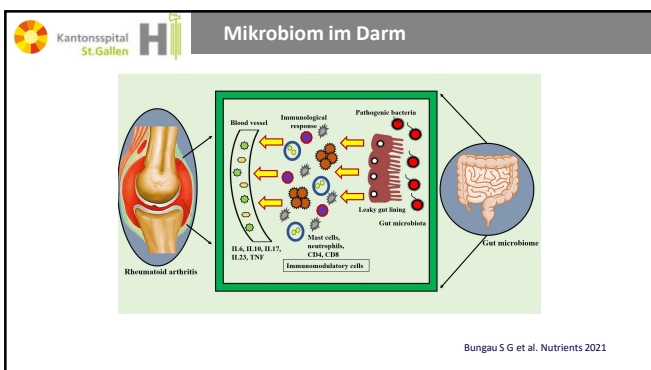
36



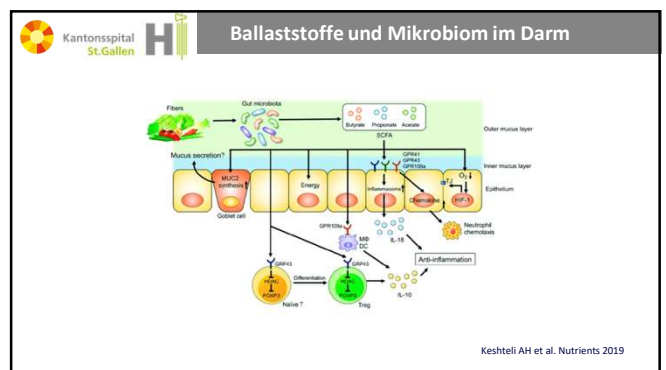
37



38



39



40

Kantonsspital St.Gallen H **Ballaststoffe und Mikrobiom im Darm**

Baseline Assessment

Follow-up Assessment

- 1. 100g/day High fiber hypochlorite
- 2. 100g/day T4
- 3. 100g/day T4
- 4. 100g/day Lactulose
- 5. 100g/day Glucose
- 6. 100g/day Mannose
- 7. 100g/day Inulin
- 8. 100g/day Arabinose
- 9. 100g/day Mannitol
- 10. 100g/day Sorbitol

Dessal M et al. Cell 2016
Häger J et al. Nutrients 2019

41

Kantonsspital St.Gallen H **Ernährung bei RA**

Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials Systematischer Review und Metaanalyse (70 Studien)
Elena Philippou, Sara Danuta Peterson, Carrie Rodomar, and Elena Nikiphorou Nutrition Reviews 2020

Vermeht anti-entzündliche Nahrungsmittel essen

- Omega-3 Fettsäuren:
- Leinöl: 2 Esslöffel / Tag
- Algenöl 2g / Tag, ideal 3-4g
- Gamma Linolensäure: (Borretsch; Nachtkerzenöl)
- Beeren (v.a. dunkle Beeren: Blaubeere, Aronia etc)
- Curcuma 2 Teelöffel pro Tag bzw. 1000mg Curcuma Extrakt
- Hagebuttenextracte
- Ballaststoffe für das Mikrobiom
- Sekundäre Pflanzenstoffe und
- Vitamine z.B. Sulphorafan
- Probiotische Nahrungsmittel (Joghurt, fermentiertes Gemüse)

Pro-entzündliche Nahrungsmittel reduzieren

- Arachidonsäure (v.a. in Fleisch, Wurst, fettem Käse)
- Tierisches Protein, v.a. Aminosäure Methionin
- Hochverarbeitete Lebensmittel mit vielen Zusatzstoffen • Gluten ?
- Nachtschattengewächse ??

42