

Revmatoid artritt og hjerte-karsykdom

**A. G. Semb, S. Provan, T. K. Kvien,
Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus**

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk, smertefull og invalidiserende sykdom med ukjent årsak. Prevalensen og insidensen av RA varierer over tid og mellom forskjellige populasjoner. I Europa forekommer RA med en insidens 0,009 - 0,045 % (1-2). Den estimerte prevalens i Europa og USA er en på 0,5 - 1 % (3) med en insidens på 0,03 %, hvilket også er rapportert fra Norge (1,4). I USA er forekomsten av RA hos kaukasiere den samme som i Skandinavia, mens det hos noen indianske stammer er rapportert en prevalens på inntil 8,2 %. Generelt stiger prevalensen med økende alder, og sykdommen er ca. 2-4 ganger så hyppig hos kvinner som hos menn (5). Denne kjønnsforskjellen avtar med økende alder. Årsaken til den høye forekomsten av RA hos kvinner er ikke klarlagt. Det er rapportert fallende insidens av RA de siste dekadene (6-11), mens andre ikke finner dette (12,13). Disse ulike funnene kan reflektere endrete diagnostiske kriterier for RA, forskjellige metoder i de ulike studiene etc.

I verden er det ca. 165 mill som har RA og i Norge ca. 25 000. Dette er like mange som antall mennesker med familiær hyperkolesterolemi (14).

Mortalitet

Rapportert mortalitetsrisiko hos pasienter med RA har ikke vært konsistent. Mortalitetsratioen varierer fra 1,16 til 3,0 (15). Studier i Norge og Sverige viser mortalitetsratio på 1,57-2,0 % (3). Gjennomsnittlig levetid er redusert med 5-15 år for en pasient med RA. En kanadisk rapport viser 17 års redusert levetid (15). Det er ikke overensstemmelse om det er kjønnsforskjeller vedrørende redusert levetid (13,16-22).

Alvorlighetsgrad og sykdomsaktivitet ved RA er assosiert med økt mortalitet (17,18). Ho-

vedårsaken til den økte mortaliteten, opptil 50 %, er kardiovaskulær sykdom (15,17,23-26).

Kardiovaskulær sykdom ved RA

Hjerteinfarkt

Risikoen for hjerte-kar sykdom ved RA er sterkt forøket, og store epidemiologiske studier har skaffet til veie kvantitative data for sammenhengen mellom RA og risiko for akutt hjerteinfarkt. Den relative risikoen for hjerteinfarkt var 2,0 (95 % konfidensintervall (KI) 1,2-3,3) i Women's Health Study (27), 1,9 (KI 1,7-2,1) i 2006-rapporten fra British Columbia Population registry (28), 1,8 (KI 1,2-2,4) fra en lokalsamfunnsstudie (29) og 1,5 (KI 1,2-1,8) i en studie fra primærhelsetjenesten i Storbritannia (30).

Wolfe og medarbeidere fant i en kohorte av 17 738 RA-pasienter i et prospektivt nøstet kasus-kontroll-oppsett med 3001 personer med ikke-inflammatorisk revmatiske sykdommer at den kovariat-justerte risikoen for første hjerteinfarkt

ved RA var 1,9 (KI 1,2-2,9, $p=0,005$). Eldre studier, som bruker ulik studiedesign, har vist at risikoen for hjerteinfarkt varierer mellom 1,0 og 5,2 (31). I tillegg har van Halm og medarbeidere nylig vist at pasienter med RA har minst like høy risiko for hjerteinfarkt (OR 2,70, KI 1,24-5,86) som pasienter med diabetes (OR 2,01, KI 0,90-4,51) (32). En interessant observasjon er at RA-pasienter har høyere insidens av hospitalisering for hjerteinfarkt 2 år før de får RA-diagnosen (33). Dette kan forklares med at det oppstår en systemisk inflammasjon som påskynder kolesterolavleiringsprosessen, før pasientene får kliniske ledde symptomer og RA-diagnosen.

Insidensen av hjerteinfarkt øker med økende alder som i den generelle befolkningen (28), og i tillegg har RA-pasienter oftere et fatalt

Prevalensen av RA

- 0,5-1,0 %
- Varierer mellom raser/land/verdensdel
- 165 million i verden har RA
- I Norge 25-30 000, ~ like mange som FH
- 75 % av RA pasientene er kvinner

hjerteinfarkt (28,34). Dette kan ha sin årsak i at RA-pasienter oftere har stille hjerteinfarkt (33). Fra Maradit-Kremers gruppe rapporteres det at RA-pasientene hadde en multivariat justert OR på 5,86 (KI 1,3-26,6) for å ha et stille hjerteinfarkt sammenliknet med personer uten RA. Dette sammenfaller med resultater fra AMORIS-registeret hvor det er en øket risiko for fatalt hjerteinfarkt hos dem med RA sammenliknet med den generelle befolkningen (34). Selv om RA-pasientene har økt mortalitetsrisiko etter sitt første hjerteinfarkt (OR 1,9, KI 1,2-2,7) (35), så er det nylig rapportert at denne trenden er fallende. (36)

Ved RA er opptil 30 % av hjerteinfarktene ”stille” (33). Dette har også vært beskrevet hos diabetikere og nyresviktpasienter (37). Flere patofysiologiske mekanismer kan være involvert (37,38): forskjellig smertesensasjon og hyposensitivitet til kardiale smerter (37) samt forstyrrelser i balansen mellom proinflammatoriske og anti-inflammatoriske cytokiner (39,40). Sist, men ikke minst viktig, kan årsaken være at pasienter med RA ikke skiller mellom smertene fra sin grunn sykdom og kardiale smerter. Dessuten er det hovedsakelig kvinner som har RA, og vi vet mindre om kvinners hjertesykdom fordi kvinner utgjør mindre enn 30 % av alle deltagere i hjertestudier. Kartlegging av hjerteinfarkt ved RA i longitudinelle studier er nødvendig fordi langtidsprognosen etter et stille infarkt er dårligere enn etter et erkjent infarkt (37,38). I tillegg er det vist at RA-pasienter hadde 70 % mindre sannsynlighet for å få utført hjertekirurgi med bypass enn dem som ikke hadde RA (33). Dette er ikke overraskende fordi en av indikasjonene for bypass hjertekirurgi er smerter, og ved fravær av angina pectoris vil pasientene ha mindre sannsynlighet for å få utført denne operasjonen.

RA og hjerteinfarkt

- 2 ganger høyere risiko for hjerteinfarkt
- Pasienter med RA og diabetes har liknende risikøkning
- 30 % flere ”stille” hjerteinfarkt
- Høyere risiko for død etter første hjerteinfarkt

Slag

Risikoen for hjerneslag er noe forhøyet hos dem med RA. I en meta-analyse av observasjonsstudier med kontroller er det 5 studier som rapporterer slag (41). Diagnosen hjerneslag ble identifisert fra dødsattest eller et dødsregister, og American College of Rheumatology's

(ACR) kriterier for RA-diagnosen var oppfylt. Man fant ikke signifikant øket risiko for hjerneslag hos pasienter med RA, men risikoen ser ut til å være noe forhøyet. Dette i motsetning til en nokså stor nøstet kasuskontroll-studie hvor man

sammenliknet hvert kasus med opptil 20 kontroller (42) og fant en signifikant forhøyet risiko for alle typer slag (OR 1,64, KI 1,16–2,30, $P \leq 0,005$) og spesielt for iskemiske slag (OR 2,66, KI 1,24–5,70, $P \leq 0,012$). Iskemiske slag var relatert til alvorlighetsgraden av RA, hypertensjon, hjerteinfarkt, lav dose aspirin, komorbiditet, livskvalitets og leddkirurgi, men ikke til diabetes, røyking, fysisk aktivitet og BMI. Når man justerte for kardiovaskulære og RA-relaterte risikofaktorer, var iskemiske slag assosiert med rofecoxib-bruk (OR 2,27, KI 0,97–5,28, $P \leq 0,060$). Anti-TNF-behandling var ikke relatert til iskemiske slag, mens det var usikkert om bruk av kortikosteroider hadde betydning.

Iskemiske hjerneslag og hjerteinfarkt er relatert til arteria carotisplakk og til tykkelsen på arteria carotis intima media (CCA-IMT) (43). Pasienter med RA har en overhyppighet av plakk i arteria carotis,

sågar opptil 3 ganger hyppigere enn i den generelle befolkningen (44). Vi har vist at hos 151 pasienter som har hatt RA i mer enn 12 år, har 58 % asymptomatiske arteria carotisplakk (upublisert materiale). Sammenhengen mellom arteria carotisplakk og koronar-ateromatose hos pasienter med RA er ikke kartlagt. Det finnes kun én rapport om koronar-ateromatose hos pasienter med RA (autopsimateriale) (45) som viser at RA-pasienter har mindre grad av stenoserende koronar-ateromatose, men fler ustabile

RA og hjerneslag

- Økt risiko for slag, spesielt iskemiske Slag-risikoen er avhengig av:
- Alvorlighetsgraden av RA
 - Noen tradisjonelle risiko faktorer
 - RA-komorbiditet
- Assosiasjoner til legemiddelbruk er ikke klarlagt

plakk. Dette faller sammen med at inflammasjon øker ustabiliteten i plakk, og inflammasjonskomponenten hos RA er høy.

Carotis IMT, plakk og CRP bidrar enkeltvis til risiko for hjerte-karsykdom og mortalitet (43). Tillegg av CRP eller carotis plakk/IMT til tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer gir en moderat økning i muligheten til å forutsi hjerte-karsykdom. Gonzales-Juanatay og medarbeidere (46) finner at de med IMT >0,9 mm har signifikant høyere risiko for hjerte-kar-hendelse og foreslår at ultralyd-evaluering av arteria carotis hos pasienter med RA rutinemessig skal utføres for å identifisere RA-pasienter som har høy kardiovaskulær risiko.

Arteriell stivhet målt ved pulsølgeghastighet er en surrogatmarkør for tidlig aterosklerose og er en uavhengig prediktor for koronar hjertesykdom og slag i normalbefolkningen (47). Pulsølgeghastighet er nylig blitt anerkjent av European Society of Cardiology som en prognostisk faktor for kardiovaskulær risiko ved hypertensjon (48). Det er vist at pasienter med RA har økt arteriell stivhet sammenlignet med friske individer (49).

Hjertesvikt

Man har den senere tid blitt oppmerksom på den høye forekomsten av hjertesvikt hos pasienter med RA (50,51). I den generelle befolkningen forekommer hjertesvikt hos ca. 1 % over 65 år og forårsaker ca. 20 % av alle sykehusinnleggelser (52). Hjertesvikt forekommer enda hyppigere hos pasienter med RA (50,53,54). Insidensen er ca. 2 ganger høyere enn i den generelle befolkningen (50).

Hjertesvikt er en av hovedårsakene til den høye dødeligheten ved RA (55).

Patofysiologien ved hjertesvikt hos RA-pasienter er forskjellig fra hjertesvikt hos andre. Strukturelle og funksjonelle forandringer i mange kontrollerte tverrsnittstudier har vist at hjertesviktpasienter med RA uten hjerte-karsykdom har en diastolisk dysfunksjon og en bevart systolisk funksjon (56-62). En longitudinell studie hvor 103 RA-pasienter ble sammenliknet med 852 pasienter uten RA som fikk påvist hjertesvikt (63), viste at både den kliniske pre-

sentasjonen og utkomme av hjertesvikt er forskjellig. Pasienter med RA og hjertesvikt hadde færre typiske hjertesviktsymptomer og tegn som dyspné ved fysisk aktivitet, paroksysmal nattlig dyspné, ortopné og oftere pulmonale krepitasjoner samt hepatojugulær refluks sammenliknet med pasienter uten RA. I tillegg var det mindre sannsynlig at de presenterte med forhøyet systolisk (≥ 140 mm Hg) eller diastolisk blodtrykk (≥ 90 mm Hg). Dette var kanskje årsakene til at RA-pasientene med hjertesvikt sjeldnere fikk utført ekkokardiografi. Hos dem som fikk utført ekkokardiografi, var det fler som hadde preservert kontraktilitet med eksesjonsfraksjon (EF) ≥ 50 %. RA-pasientene hadde gjennomsnittlig EF på 58 % versus 46 % hos ikke-RA-pasienter. Ved oppfølging i 1 år var mortaliteten hele tiden høyere for RA-pasientene, selv etter justering for alder, kjønn, kalenderår, hjertemedikasjon og iskemisk hjertesykdom. I en Cox' regresjonsanalyse var hasardrisiko for død 1,89 hos RA-pasientene. Dette er motsatt i den generelle befolkningen, hvor hjertesvikt med preservert venstre ventrikelfunksjon og diastolisk dysfunksjon er assosiert med lavere mortalitet (64). Den økte mortaliteten kan være relatert til at RA-pasientene fikk mindre hjertesviktmekasjon. I tillegg vil visse medikamenter brukt ved RA kunne påvirke hjertesvikt (kortikosteroider (65,66), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID)(67,68) og anti-TNF α -midler (69)).

Forholdet mellom disse medikamentene og sykdomsrelatert utfall vil avhenge av alvorlighetsgraden av hjertesvikten.

Disse funnene viser viktigheten av mer aktiv screening av pasienter

med RA for diastolisk hjertesvikt, spesielt med nyere ekkokardiografiske metoder for diagnostisering av diastolisk dysfunksjon, slik at behandling kan iverksettes tidligere.

Immunpatogenese av aterosklerose og RA

Den økte kardiovaskulære risikoen ved RA synes å være drevet av den systemiske inflammasjonen (70) hvor C-reaktivt protein (CRP) er en sentral surrogatmarkør. I revmatologien brukes CRP sammen med leddeksymptomer for

RA og hjertesvikt

- Dobbeltså høy risiko for utvikling av hjertesvikt
- RA pasientene med hjertesvikt har
 - oftest bevart systolisk funksjon og
 - diastolisk dysfunksjon

å vurdere sykdomsaktivitet. CRP er en komponent i American College of Rheumatology's kriterier for å vurdere klinisk respons i RA-studier (enten CRP eller SR) (71). Videre er SR eller CRP en komponent i Disease Activity Score (DAS 28) (72). Forhøyet CRP er også en prediktor for hjerte-karsykdom (73,74) og har vært foreslått som en biomarkør for håndtering av hjerte-karsykdom (75,76).

Nivået av CRP <1 mg/l i den generelle befolkningen indikerer lav risiko for fremtidig hjerte-karsykdom, mellom 1 og 3 mg/l middels høy risiko og >3 mg/l høy risiko (74). CRP-nivået hos RA-pasienter er gjennomgående høyere enn 3 mg/l.

CRP kan syntetiseres og utskilles av hepatocytter etter stimuli fra flere forskjellige cytokiner; TNF- α , interleukin(IL)-1 og kanskje spesielt etter stimuli av IL-6 (77). CRP er en markør for akutt fase og aktiverer komplement, vevsfaktorer, adhesjonsmolekyler, macrophage chemotactic protein-1, reduserer eNos-mRNA slik at tilgjengelig NO blir redusert, reduserer angiogenese og øker endotelcelle-apoptose (78,79). I tillegg har CRP vært identifisert ekstravaskulært ute i det aterosklerotiske plakket (80). Det er uklart hvilken rolle CRP har i aterosklogenese, om det er et produkt av og/eller en aktiv deltager.

Den totale inflammatoriske byrden er sannsynligvis det som er viktig vedrørende utvikling både av aterosklerose og destruktive leddmanifestasjoner. Vi har sett at CRP målt tidlig i sykdomsforløpet ved RA samt sykdomsvarigheten av RA kan predikere økt arteriell stivhet etter 15 års RA-sykdom (81). Høyere nivå av CRP er også relatert til intima-media-tykkelse av arteria carotis (82).

Patogenesen ved aterosklerose og RA har ikke bare like inflammatoriske mekanismer, men også flere like immunmedierte responser. Sammenlikning av aterosklerotiske plakks komposisjon (ustabile koronare lesjoner) og inflammatoriske synovitter ved RA gir inntrykk av 2 forskjellige sykdoms entiteter med likheter i de patofysiologiske prosesser. I begge situasjoner er makrofager, T-celler og B-celler aktiverte, Th1/Th2 hjelpecelleratioen (Th1/Th2) forandret og nivået av en rekke inflammatoriske cytokiner (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, TNF α , TGF β , IFN γ og GM-CSF) økt.

Det er antatt at T-celler som beveger seg inn i plakk har en viktig rolle i plakkprogresjon og influerer på nivået av inflammasjon og derved plakkstabiliteten (83). Undersøkelse av aterosklerotiske plakk og revmatisk synovium har påvist lik T-celle-cytokinprofil med en predominans av Th1-type cytokiner. Det ser ut til at spesielt interferon- γ er viktig i patogenesen ved ustabile plakk, fordi den reduserer produksjonen av collagen og proliferasjon av glatte muskelceller (83). Aktiverte makrofager frigjør frie oksygen-radikaler og matrix metalloproteinaser, som øker ustabiliteten til plakk. Videre har pasienter med akutt koronart syndrom, men ikke pasienter med stabil angina pectoris, økt forekomst av en subpopulasjon av atypisk CD4+ T-celler som mangler CD 28 ko-stimulerende overflatemolekyl (83,84). Disse T-cellene infiltrerer ustabile plakk, utøver cytotoxisk aktivitet og har stor kapasitet til å produsere interferon- γ . Det er interessant at det også er forhøyete nivåer av disse CD4+CD28- T cellene hos 20-25 % av RA pasienter. RA-pasienter med denne typen T-celler har i tillegg økt intima-media-tykkelse av arteria carotis (84).

TNF- α er en sentral komponent i cytokinekaskaden ved RA. Den utøver sin effekt ved å binde til 2 reseptorer, type 1 og 2 TNF-reseptorer. Disse finnes på immunceller, inflammatoriske celler og endotelceller, som også er aktivert ved aterosklerose. Videre ser det ut til at anti-stoffer til oksydert LDL er relatert til graden av aterosklerose hos en RA pasient og er uavhengig av tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer (85). Dette er en annen mulig forbindelse mellom autoimmune mekanismer ved RA og aterosklerose.

Behandlingseffekter

Behandling av RA er betraktelig forandret de siste to dekadene, med større fokus på tidlig oppstart og intensive strategier.

Prednisolon er en utbredt antiinflammatorisk medikasjon som er brukt av 30-50 % av pasienter i studier. Teoretisk kan kortikosteroider modulere hjerte-kar-risiko på flere måter, bl.a. gjennom negative effekter på lipider, glukosetoleranse, hypertensjon og vekt. Alternativt har kortikosteroider en gunstig innvirkning gjennom den inflammasjonsreduserende effekten. Om prednisolonbruk er en markør for sykdomsaktivitet eller en uavhengig risikofak-

tor for hjerte-karsykdom er uvisst. Det ikke er gjort prospektive studier som viser effekten av prednisolon på hjerte-karsykdom hos pasienter med RA. I en epidemiologisk studie har Wei og medarbeidere sammenliknet 68 781 personer med inflammatoriske artritt og lungesykdom som hadde brukt glukokortikoider, med 82 2021 friske, ikke-brukere av steroider og fant at de som hadde brukt $\geq 7,5$ mg glukokortikoider, hadde mer enn 2,5 ganger høyere sannsynlighet for å få en kardiovaskulær hendelse (65)

Tjuer år etter at ibuprofen kom på markedet er ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) beskyldt for å forårsake alvorlige kardiovaskulære effekter. To cancerstudier viste at trombotiske kardiovaskulære hendelser var hyppige ved bruk av både rofecoxib (APPROVE-studien) (86) og celecoxib (APC) (87) enn ved bruk av placebo. VIGOR- (88) (rofecoxib) og CLASS (89) (celecoxib)-studiene viste også overhyppighet av hjerteinfarkter og hjerneinfarkter hos dem som fikk disse COX-2-hemmerne. Både valdecoxib og parecoxib er kontraindisert ved etablert iskemisk hjertesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom etter at 2 studier viste økt forekomst av tromboemboliske hendelser etter koronar kirurgi (90,91). En annen bivirkning av disse preparatene har vært alvorlige hudreaksjoner.

COX-2 er uttrykt i både karvegg og nyrer og oppreguleres ved aterosklerose. Hemming av COX-2 er vist å øke trombosetendensen. COX-selektiviteten er ulik for de forskjellige COX-2-hemmere hvorav rofecoxib og etoricoxib har den høyeste spesifisiteten for COX-2. Derav skulle disse medikamentene være mest trombogener.

På 1980-tallet ble **Metotrexat** introdusert som et "disease modifying antirheumatic drug" (**DMARD**), og anti-tumor nekrose faktor (TNF)- α terapi ble tilgjengelig i 1999. Nyere studier har vist at sykdomsmodifiserende behandling med metotrexat har redusert totalmortalitet hos RA-pasienter, hovedsakelig ved å redusere forekomsten av hjerte-karsykdom (92). Ved metotrexat-behandling øker homocystein. Høyt homocysteinnivå er assosiert med økt dødelighet av hjerte-karsykdom i den generelle befolkningen, mens reduksjon av homocystein med vitamin B6, B12 og folsyre ikke reduserer dødelighet av hjerte-karsykdom (93,94). I tillegg er det vist at reduksjon av homocystein

med vitaminer ikke involverer inflammatoriske mediatorer i den aterosklerotiske prosessen (95). Man vet således ikke om homocystein et tilfeldig biprodukt i aterogenesen og/eller en aktiv deltager. Det er uvisst om folsyre-behandling, som ledd i å redusere metotrexat-indusert forhøyet homocystein, har innvirkning på hjerte-kardødelighet ved RA. I følge gjeldene anbefalinger skal folsyre foreskrives til RA-pasienter som behandles med metotrexat.

Anti-TNF- α -terapi reduserer kardiovaskulære hendelser og mortalitet hos pasienter med RA (96,97). Dette kan ha sin årsak i redusert intima-media-tykkelse (98), bedret endotel funksjon (99), mindre arteriell stivhet (49), bedret insulinresistens (100) og et redusert nivå av adhesjonsmolekyler og resistin (101). Det har vært knyttet bekymring til den lipidøkende effekten av anti-TNF- α -behandling (98,102) som også gjelder er for et annet biologiske legemiddel, anti-interleukin(IL)-6 (tocilizumab) (103-106). Lipidene hos pasienter med RA er lavere enn i den generelle befolkningen. Spesielt er HDL rapportert å være lavt mens det er varierende rapporter om nivået av total kolesterol og LDL (34,107-110). Inflammasjon influerer på lipidnivået (111). Derfor er det ikke overraskende at antiinflammatorisk behandling med hydroxychloroquin, NSAIDs og anti-TNF-behandling har en effekt hvor lipidnivåene øker (102,112,113). Det er mulig at denne effekten på lipidene ikke er en toksisk effekt, men representerer en "normalisering" av lipidnivåene.

Kunnskapen og erfaring med **statin** bruk hos pasienter med RA er begrenset. Hos RA øker statiner den anti-inflammatoriske kapasiteten til HDL-kolesterol (114) og forbedrer arteriell stivhet (115,116) og endotel funksjon (115,117). Alt dette sammenfaller med effekten statiner har i den generelle befolkningen. Et par studier har også vist at statiner kan gi redusert sykdomsaktivitet ved RA (118,119).

Aterosklerose består bl.a. av en lavgradig inflammatorisk prosess (120). Statiner har en lipidsenkende effekt hos pasienter med og uten hjerte-karsykdom (121-123). Det er uvisst om statiner vil ha samme lipidsenkende effekt ved høygradig inflammasjon som ved RA. I TARA-studien (118) som hovedsakelig inkluderte pasienter med RA uten hjerte-karsykdom, var den lipidsenkende effekten av 40 mg atorvastatin lik den forventede i den generelle befolkning.

I tillegg har vi gjennom eksplorative analyser i IDEAL-studien vist at pasienter med RA og hjerte-karsykdom har tilnærmet lik lipid-senkende effekt av simvastatin og atorvastatin som pasienter med hjerte-karsykdom uten RA (124-125).

Statiner reduserer kardiovaskulær dødelighet og sykkelighet med ca. 30 % i den generelle befolkningen og hos pasienter med diabetes eller hypertensjon. Til tross for den økte mortaliteten av hjerte-karsykdom hos pasienter med RA, finnes det foreløpig ingen prospektiv

randomisert kardiovaskulær endepunktstudie hos denne pasientgruppen, men TRACE-RA-studien (126) forventes avsluttet i 2012. I en subgruppeanalyse i IDEAL-studien var den kardioprotektive effekten av statiner lik for pasienter med hjerte-karsykdom med og uten RA

(34). Varigheten og alvorlighetsgraden av RA er relatert til kardiovaskulær sykdom. Vi kunne imidlertid ikke vise dette i IDEAL-studien, sannsynligvis pga. lavt antall RA-pasienter.

Risikofaktorer

Mekanismen(e) for den økte kardiovaskulære sykdomstendens er ikke fullstendig avdekket. I flere studier rapporteres det at de tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorene som hypertensjon, røyking, diabetes og overvekt er lik hos pasienter med og uten RA, (26,27,

127,128,129,130) slik at de tradisjonelle risikofaktorene ikke forklarer den økte risikoen for hjerte-karsykdom hos pasienter med RA. Sannsynligvis er utradisjonelle risikofaktorer som er ledd i inflammasjonen, viktig. Hvor sterkt de forskjellige inflammasjonsmarkørene virker inn på risikoen for hjerte-karsykdom, er foreløpig ikke kjent.

Lipider er en av de sterkeste tradisjonelle risikofaktorene. Lipidene hos pasienter med RA er som nevnt lavere enn i den generelle befolk-

ningen. De siste årene har det vært fokusert på lipid-transporterende apolipoproteiner som risikofaktorer for hjerte-karsykdom i den generelle befolkningen. Hos pasienter med RA i IDEAL-studien var nivåene av apolipoprotein B og A-1 lik nivåene hos ikke-RA-pasientene. I tillegg reduserte statinene apolipoproteinene likt hos personer med og uten RA.

Apolipoprotein B (ApoB) og apolipoproteinratioen ApoB/ApoA-1 har gjentatte ganger vært vist å være en sterkere risikomarkør for fremtidige kardiovaskulære hendelser enn li-

pider (total kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol) og lipidratioer (total kolesterol/HDL og LDL/HDL) (131-135), selv om en annen enkeltstudie ikke har bekreftet dette (136). Hos statinbehandlede hjerte-karsyke pasienter i IDEAL-studien var

ApoB/ApoA-1 den sterkeste prediktoren for hjerte-kar hendelser (137). Hos RA-pasienter i AMORIS-registeret var ApoB/ApoA-1-ratioen en god prediktor for fremtidige hjerte-karhendelser på lik linje med de andre lipidene og deres ratioer (34).

Oppsummering

Revmatoid artritt har en høy forekomst i samfunnet. Det er like mange pasienter med RA som med familiær hyperkolesterolemi. Pasienter med RA har dobbelt så høy mortalitetsrisiko

som den generelle befolkningen, og 50 % av denne økningen skyldes kardiovaskulær sykdom. Livslengden til RA-pasienter er nedsatt fra 3 til 17 år, og RA-pasienter har doblet risiko for hjerteinfarkt og hjertesvikt og sannsynligvis forhøyet risiko for iskemiske hjerneslag. Risi-

køkningsen for hjerte-kar-sykdom er på samme nivå som hos pasienter med diabetes. Det er 30 % flere stille hjerteinfarkt, og RA-pasienter har høyere risiko for død etter første hjerteinfarkt. Den økte risikoen forklares ikke av de tradi-

Utradisjonelle risikofaktorer

- Endotel dysfunksjon
- ↑ carotis IMT
- carotidplakk
- Systemisk inflammasjon
 - SR
 - CRP
 - Cytokiner
- RA-faktor og anti-CCP

Kliniske konsekvenser

- Økt risiko for hjerte-kar sykdom til tross for lave lipidverdier
- Screene for og reduser tradisjonelle risikofaktorer (røyking, hypertensjon, diabetes, overvekt)
- Være oppmerksom på utradisjonelle risikofaktorer
- Redusere inflammatorisk aktivitet med hensiktsmessig behandling

sjonelle kardiovaskulære risikofaktorer, men av utradisjonelle risikofaktorer. Man bør være oppmerksom på at RA-pasienter har lave kolesterolverdier til tross for øket risiko for hjertekarsykdom. Sannsynligvis bør RA-sykdommen i seg selv betraktes som en egen risikofaktor.

Det er et stort behov for kardiovaskulær risikointervensjon hos denne pasientgruppen. Til tross for dette er pasienter med RA ikke tatt med i noen retningslinjer vedrørende forebyggende kardiovaskulære tiltak. En ekspertgruppe nedsatt av den europeiske revmatologi-organisasjonen (EULAR) vil i nær fremtid publisere evidensbaserte anbefalinger for kardiologiske preventive tiltak for pasienter med inflammatoriske leddsykdommer.

Referanseliste

- 1 Kvien TK, Uhlig T. The Oslo experience with arthritis registries. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S118-S122.
- 2 Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30.
- 3 Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22 (2 Suppl 1):1-12.
- 4 Kvien TK, Glennas A, Knudrod OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Forre O. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol* 1997;26:412-8.
- 5 Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998;25:1078-84.
- 6 Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
- 7 Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum* 1991;34:1502-7.
- 8 Hochberg MC. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in England and Wales, 1970-1982. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:294-302.
- 9 Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Isomaki H, Laakso M. Incidence of rheumatoid arthritis in Finland during 1980-1990. *Ann Rheum Dis* 1996;55:608-11.
- 10 Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, Maeda A, Ota H, Kimura M, et al. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann Rheum Dis* 1999;58:751-6.
- 11 Pincus T, Gibofsky A, Weinblatt ME. Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatments but a shortage of rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2002;46:851-4.
- 12 Chan KW, Felson DT, Yood RA, Walker AM. Incidence of rheumatoid arthritis in central Massachusetts. *Arthritis Rheum* 1993;36:1691-6.
- 13 Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000;27:1386-9.
- 14 Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia--improving treatment and meeting guidelines. *Int J Cardiol* 2003;89:13-23.
- 15 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.
- 16 Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.
- 17 Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
- 18 Yelin E, Trupin L, Wong B, Rush S. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1851-7.
- 19 Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
- 20 Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:447-52.
- 21 Myllykangas-Luosujarvi RA, Aho K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:193-202.
- 22 Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in

- women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065-7.
- 23 Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
 - 24 Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol* 2000;29:29-37.
 - 25 Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-7.
 - 26 Van Doornum S., McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
 - 27 Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
 - 28 Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608-12.
 - 29 Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-5.
 - 30 Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198-200.
 - 31 Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:607-13.
 - 32 van Halm V, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2008. [Epub ahead of print]
 - 33 Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
 - 34 AG Semb, G Walldius, A Aastveit, I Jungner, TR Pedersen, I Holme. ApoB/ApoA1 is more predictive of AMI in Rheumatoid Arthritis than LDL-c in the AMORIS Study. EAS, Abstract. 2006.
 - 35 Van DS, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2061-8.
 - 36 Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004;110:1774-9.
 - 37 Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;135:801-11.
 - 38 Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-77.
 - 39 Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Pacifici R, et al. Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1895-901.
 - 40 Li JJ. Silent myocardial ischemia may be related to inflammatory response. *Med Hypotheses* 2004;62:252-6.
 - 41 Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:673-9.
 - 42 Nadareishvili Z, Michaud K, Hallenbeck JM, Wolfe F. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1090-6.
 - 43 Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;116:32-8.
 - 44 Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
 - 45 Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:937-42.
 - 46 Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008 Mar 11. [Epub ahead of print].
 - 47 Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart

- disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-63.
- 48 Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
- 49 Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006;114:1185-92.
- 50 Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.
- 51 Giles JT, Fernandes V, Lima JA, Bathon JM. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:195-207.
- 52 Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018.
- 53 Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 1989;76:71-7.
- 54 Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11.
- 55 Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60-7.
- 56 Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-6.
- 57 Montecucco C, Gobbi G, Perlini S, Rossi S, Grandi AM, Caporali R, et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:407-12.
- 58 Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999;18:163-9.
- 59 Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:231-8.
- 60 Di FM, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:227-9.
- 61 Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Pinto A, Licata G. Echo-Doppler left ventricular filling abnormalities in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1996;26:293-7.
- 62 Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:84-8.
- 63 Davis JM, III, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58:2603-11.
- 64 Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
- 65 Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
- 66 Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90:859-65.
- 67 Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162:265-70.
- 68 Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-6.
- 69 Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
- 70 Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:331-7.

- 71 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
- 72 Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- 73 Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. *Nutr Rev* 2007;65:S253-S259.
- 74 Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1544-51.
- 75 Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, et al. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation* 2003;107:645-51.
- 76 Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003;107:370-1.
- 77 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
- 78 Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de A, Jr., Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108:1917-23.
- 79 Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation* 2003;108:2041-8.
- 80 Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9.
- 81 Provan SA, Angel K, Semb AG, Mowinckel P, Atar D, Kvien TK. Early inflammation can predict arterial stiffness: A 15-year longitudinal study of 238 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (suppl 9): 271.
- 82 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219-23.
- 83 Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281-92.
- 84 Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G, et al. CD4+. *Circulation* 2004;109:2744-8.
- 85 Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Tanabe N, Nakano M, Gejyo F. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:482-6.
- 86 Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
- 87 Kaufman M. Celebrex trial halted after finding of heart risk: FDA chief urges to ask about alternatives. *Washington Post*. 18-12-2004.
- 88 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 89 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- 90 Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-92.
- 91 Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:675-84.
- 92 Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients

- with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
- 93 Kindermann M, Adam O, Werner N, Bohm M. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007: (FINESSE, CARESS, OASIS 5, PRAGUE-8, OPTIMIST, GRACE, STEEPLE, SCAAR, STRATEGY, DANAMI-2, ExTRACT-TIMI-25, ISAR-REACT 2, ACUITY, ALOFT, 3CPO, PROSPECT, EVEREST, COACH, BENEFIT, MERLIN-TIMI 36, SEARCH-MI, ADVANCE, WENBIT, EUROASPIRE I-III, ARISE, getABI, RIO). *Clin Res Cardiol* 2007;96:767-86.
- 94 Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction; NORVIT Trial Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-1588.
- 95 Bleie O, Semb AG, Grundt H, Nordrehaug JE, Vollset SE, Ueland PM, et al. Homocysteine-lowering therapy does not affect inflammatory markers of atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease. *J Intern Med* 2007;262:244-53.
- 96 Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
- 97 Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880-5.
- 98 Del Porto F, Lagana B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1111-5.
- 99 Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
- 100 Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, Martin J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83-6.
- 101 Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM, et al. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:311-6.
- 102 Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-5.
- 103 Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
- 104 Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
- 105 Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817-29.
- 106 Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
- 107 Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2008 Apr 4. [Epub ahead of print].
- 108 Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R82.
- 109 van Halm V, Nielen MM, Nurmohamed MT, van SD, Reesink HW, Voskuyl AE, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184-8.
- 110 Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-4.

- 111 Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, Tanriverdi H, Cobankara V, Kaftan A, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int* 2005;25:241-5.
- 112 Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:13-9.
- 113 Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:374-7.
- 114 Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, McMahon M, Reddy ST, Fogelman AM, et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 2007;34:1459-64.
- 115 Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:852-8.
- 116 Van Doornum S., McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1571-5.
- 117 Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, Hurlimann D, Corti R, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:461-4.
- 118 McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.
- 119 Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, et al. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007;34:964-8.
- 120 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 121 Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, Pyörälä K et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis*. 1994;5:81-87.
- 122 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 123 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- 124 AG Semb, I Holm TR Pedersen, TR Pedersen. Effect of statin treatment in patients with rheumatoid arthritis and coronary disease. Abstract, NCS Vårsmøte . 2006.
- 125 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- 126 TRACE-RA. <http://www.dgoh.nhs.uk/tracera/>. 2008.
- 127 Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. 2nd conference on heart, rheumatism and autoimmunity, Pescara, Italy, May 19-20, 2005. *Autoimmun Rev* 2006;5:55-63.
- 128 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.
- 129 Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-53.
- 130 Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444-9.
- 131 Holme I, Aastveit AH, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MORTality RISK study (AMORIS). *J Intern Med* 2008;264:30-8.
- 132 Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
- 133 Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proathero-

- genic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1355-63.
- 134 Sniderman AD, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med* 2006;259:455-61.
- 135 Jungner I, Sniderman AD, Furberg C, Aastveit AH, Holme I, Walldius G. Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006;97:943-6.
- 136 Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776-85.
- 137 Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, et al. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008 Apr 8:1-9. [Epub ahead of print].