

## Methotrexat-Therapie lindert kardiovaskuläre Erkrankungen bei RA-Patienten

Johnson TM et al. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1385–1392

**Eine Kontrolle der RA-Krankheitsaktivität und einzelne krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) können einen kardioprotektiven Nutzen haben. Beobachtungsstudien zeigen, dass Methotrexat die Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen bei RA-Patienten verbessern kann, die Mechanismen sind jedoch nicht bekannt. Johnson et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen einer Methotrexat-Einnahme und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen.**

Die Einnahme von Methotrexat bei RA-Patienten war mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse, insbesondere für Herzinsuffizienz-bedingte Krankenhausaufenthalte, verbunden. Dieser Zusammenhang basierte nicht auf einer Verringerung der RA-Krankheitsaktivität, was darauf hindeutet, dass alternative Methotrexat-bezogene Mechanismen das kardiovaskuläre Risiko bei RA-Patienten verändern können. Die Forscher führten eine Kohortenstudie mit prospektiven Daten im *Veterans Affairs Rheumatoid Arthritis* (VARA)-Register durch, die 2003 initiiert und im April 2015 beendet wurde. Zunächst erhoben die Wissenschaftler demographische Daten bei der Aufnahme der Patienten in die Studie und ermittelten Verschreibungen für Methotrexat und andere konventionelle krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), TNF-Inhibitoren, Nicht-TNF-Biologika und Prednison anhand von Abgabeprotokollen von Apotheken. Bei jeder Visite bewerteten die Ärzte die Krankheitsaktivität mittels 28-Gelenk-Krankheitsaktivitäts-Scores (DAS28-CRP) anhand der Anzahl der geschwollenen und schmerzenden Gelenke sowie der Werte des C-reaktiven Proteins (CRP). Zudem bestimmten die Forscher Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus, Komorbiditäten und die Verwendung von Aspirin, Statinen und nicht-

steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs). Als primären Endpunkt betrachteten die Wissenschaftler das Vorkommen einer koronaren Herzkrankheit, eines Schlaganfalles, eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulär bedingtem Tod. Zur Schätzung des Behandlungseffekts von Methotrexat auf das Risiko eines Herz-Kreislauf-Ereignisses verwendeten die Experten marginale Strukturmodelle und führten eine Mediationsanalyse durch, um die indirekten Auswirkungen von Methotrexat auf das Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko durch die Veränderung der RA-Krankheitsaktivität abschätzen zu können.

Die Wissenschaftler begleiteten 2044 Veteranen mit RA über einen Zeitraum von 10 360 Personenjahren (PY). Insgesamt identifizierten die Experten 378 Herz-Kreislauf-Ereignisse mit koronarer Herzkrankheit (14,2 Fälle/1 000 PY), Schlaganfall (6,0 Fälle/1.000 PY), Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (7,9 Fälle/1 000 PY) und einem durch koronare Herzkrankheit bedingtem Tod (15,0 Fälle/1 000 PY). Die reinen Inzidenzratenverhältnisse zeigten bei Methotrexat-Patienten eine geringere Inzidenz von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen (57 % verringertes Risiko) sowie von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen (24 % verringertes Risiko). Auch die marginalen Strukturmodelle zeigten, dass die Einnahme von Methotrexat mit einem geringeren Risiko obengenannter Vorkommnisse einherging.

### FAZIT

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei RA-Patienten unter Methotrexat ist um 24 %, das Risiko für eine Herzinsuffizienz-Hospitalisierung sogar um 57 % verringert. Diese Wirkung war jedoch laut Autoren nicht auf eine Veränderung der RA-Krankheitsaktivität zurückzuführen, sondern deutet darauf hin, dass Methotrexat eine Verbesserung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen herbeiführt. Dies kann bei RA-Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Betracht gezogen werden, so die Experten.

Dr. Maddalena Angela Di Lellis, Tübingen